

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik des
Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
(Direktor Prof. Dr. R. Schröder)

**Immunologische Untersuchungen bei Patienten
mit bekannter Typ I-Allergie:
Quantitative IgG — und IgM — Bestimmung und
Nachweis präzipitierender Antikörper**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
BRAUKMANN, RAINER
GROSSENRITE/KASSEL
und
KAUN, WOLFGANG
AROLSEN/WALDECK

Berlin 1982

1983





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik des
Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
(Direktor Prof. Dr. R. Schröder)

Immunologische Untersuchungen bei Patienten
mit bekannter Typ I - Allergie:
Quantitative IgG - und IgM - Bestimmung und
Nachweis präzipitierender Antikörper

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
BRAUKMANN, RAINER
GROSSENITTE/KASSEL
und
KAUN, WOLFGANG
AROLSEN/WALDECK

Berlin 1982

Referent: Prof. Dr. H. Michel

Korreferent: Prof. Dr. G. Künzel

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 4. 2. 1983

Da die gegenwärtige Promotionsordnung fordert, daß aus einer solchen Gemeinschaftsarbeit Einzelleistungen ersichtlich sein müssen, haben wir die Arbeit wie folgt aufgeteilt:

Rainer Braukmann:

- 2.1.2. Pathogenese
- 2.1.5.1. Immunologische Untersuchungen
- 2.2.2. IgM - Nachweis

Wolfgang Kaun:

- 2.1.1. Ätiologie
- 2.1.3. Symptomatik
- 2.1.4. Pathologie
- 2.1.5.2. Nichtimmunologische Untersuchungen
- 2.2.2. IgG - Nachweis
- 2.2.3.2.4. Antigenextrakte

Immunologische Untersuchungen bei Patienten mit bekannter
Typ I - Allergie:

Quantitative IgG- und IgM - Bestimmung und Nachweis prä-
zipitierender Antikörper

1. Einleitung

Die exogen-allergische Alveolitis	S. 9
-----------------------------------	------

2. Hauptteil

2.1. Theoretische Vorbetrachtungen zur exogen-allergischen Alveolitis unter besonderer Berücksichtigung der Taubenzüchterlunge	S. 11
2.1.1. Ätiologie	S. 11
2.1.2. Pathogenese	
2.1.2.1. Humorale Immunantwort	S. 13
2.1.2.2. Zelluläre Immunantwort	S. 19
2.1.2.3. Prädisponierende Faktoren	S. 23
2.1.3. Früh- und Spätsymptomatik in Beziehung zur Antigenexposition	S. 26
2.1.4. Pathologie	S. 29
2.1.5. Diagnostik	S. 31
2.1.5.1. Immunologische Untersuchungen	S. 32
2.1.5.1.1. Hauttest	S. 32
2.1.5.1.2. Inhalations-Provokationsversuch	S. 35
2.1.5.1.3. Serologische Untersuchungen	S. 38
2.1.5.2. Nichtimmunologische Untersuchungen	S. 39
2.1.5.2.1. Unspezifische Laborparameter	S. 39
2.1.5.2.2. Lungenfunktionsdiagnostik	S. 40
2.1.5.2.3. Röntgen-Thorax	S. 41

2.2. Eigene immunologische Untersuchungen auf präzipitierende Antikörper und Immunglobulintiter bei Patienten mit bekannter Typ I - Allergie	S. 4
2.2.1. Auswahl der Patienten	S.
2.2.2. Quantitativer IgG - und IgM - Nachweis	S. 4
2.2.2.1. Methodik	S. 4
2.2.2.2. Materialien	S. 5
2.2.2.2.1. Patientenseren	S. 5
2.2.2.2.2. Kontrollseren	S. 5
2.2.2.2.3. Agar-Diffusions-Platten	S. 5
2.2.2.2.4. Ausführung	S. 5
2.2.2.2.5. Ergebnisse	S. 5
2.2.3. Nachweis präzipitierender Antikörper gegen verschiedene Antigene	S. 6
2.2.3.1. Methodik	S. 6
2.2.3.2. Materialien	S. 6
2.2.3.2.1. Patientenseren	S. 6
2.2.3.2.2. Kontrollseren	S. 6
2.2.3.2.3. Agar-Diffusions-Platten	S. 6
2.2.3.2.4. Antigenextrakte	S. 6
2.2.3.2.4.1. Aspergillus fumigatus	S. 6
2.2.3.2.4.2. Mikropolispora faeni	S. 6
2.2.3.2.4.3. Candida albicans	S. 6
2.2.3.2.4.4. Heu	S. 6
2.2.3.2.4.5. Taubenkot	S. 6
2.2.3.2.5. Ausführung	S. 6
2.2.3.2.6. Ergebnisse	S. 6

3. Diskussion	S. 74
4. Zusammenfassung	S. 84
5. Literaturverzeichnis	S. 85
6. Anhang	S. 99
7. Lebensläufe	S. 120

1. Einleitung

Die exogen-allergische Alveolitis

Der Begriff "exogen-allergische Alveolitis" wurde 1965 von PEPYS geprägt (65). Im englischsprachigen Raum ist heute jedoch vorwiegend die Bezeichnung "hypersensitivity pneumonitis" gebräuchlich. Beide Begriffe umfassen eine große Gruppe von Krankheitsbildern, die nach Inhalation organischer oder auch nichtorganischer Stäube entstehen können, wobei sich die Erkrankung vorwiegend in den distalen Anteilen der Lungen abspielt. Es kommt zu komplexen immunologischen Vorgängen, bei denen unterschiedliche Reaktionstypen eine Rolle spielen (85). In der Literatur gibt es verschiedene Hinweise, daß ein pathogenetischer Zusammenhang zwischen Typ I- und Typ III - Allergien besteht. Dabei induziert möglicherweise die Typ I - Allergie die exogen-allergische Alveolitis. In dieser Arbeit wird näher auf das klinische Erscheinungsbild und auf die verschiedenen immunologischen Abläufe bei der exogen-allergischen Alveolitis eingegangen. Dabei erfolgt eine Einengung der Thematik auf das Krankheitsbild der "Taubenzüchterlunge", die neben der "Farmerlunge" zu der meistuntersuchten Erscheinungsform der exogen-allergischen Alveolitis zählt und von REED, SOSMAN und BARBEE erstmals 1965 beschrieben wurde (76).

Anders als bei atopischen Personen, bei denen es nach Antigenkontakt zur Ausbildung von Reaginen kommt, die dann für die allergische Sofortreaktion in der Lunge verantwortlich sind, tritt das klinische Beschwerdebild bei der exogen-allergischen Alveolitis erst nach einem mehrstündigen symptomfreien Intervall voll in Erscheinung. Dies führt oft zu anamnestischen und diagnostischen Schwierigkeiten. Eine Früherkennung dieser Erkrankung ist jedoch von großer Bedeutung, da langanhaltende Exposition gegenüber dem auslösenden Antigen zu einer irreversiblen Lungenfibrose führen kann (99). In dieser Arbeit werden die diagnostischen Kriterien und ihre Wertigkeit näher beschrieben. Das klinische Erscheinungsbild ist unter anderem abhängig von



der Art des Antigens und von der Antigenexposition. Ständig werden neue ätiologische Antigene identifiziert, die vermitteln, daß die exogen-allergische Alveolitis weiterverbreitet ist, als ursprünglich angenommen wurde (80). Dementsprechend verringert sich die Zahl der kryptogenen fibrosierenden Alveolitiden (16). In dieser Arbeit werden die ätiologischen Agens näher besprochen, wobei ebenfalls besonders auf die Antigene der Taubenzüchterlunge eingegangen wird.

Im praktischen Teil dieser Arbeit werden schließlich die Ergebnisse serologischer Untersuchungen bei Patienten mit bekannter Typ I - Allergie publiziert und anschließend diskutiert. Dabei geht es um die Fragestellung, ob präzipitierende Antikörper bei diesem Personenkreis schon zu einem Zeitpunkt nachweisbar sind, bei dem sonst jeglicher Hinweis auf eine Typ III - Allergie fehlt.

2. Hauptteil

2.1. Theoretische Vorbetrachtungen zur exogen-allergischen Alveolitis unter besonderer Berücksichtigung der Taubenzüchterlunge

2.1.1. Ätiologie

Die exogen-allergische Alveolitis kann durch eine große Anzahl antigener Substanzen verursacht werden, die zum Teil erst in den letzten Jahren identifiziert werden konnten. Die Erkrankung kann nicht nur durch tierische Proteine hervorgerufen werden, sondern auch durch Mikroorganismen (Bakterien, Pilze, Aktinomyeten und Amöben), pflanzliche Allergene und Enzyme. Auch kleinmolekulare Chemikalien und Medikamente werden verdächtigt, diese Erkrankung hervorrufen zu können (80).

Die Antigene gelangen hauptsächlich durch Inhalation in den jeweiligen Organismus. SALVAGGIO et al. (85) legten dar, daß ein Farmer, der in der Nähe von modrigem Heu arbeitet, pro Minute ca. 750 000 Sporen von Aktinomyeten inhaliert. Derart große Mengen von Antigenen steigern ihre antigene Potenz.

Von der Vielzahl exogen-allergischer Alveolitiden sind die Vogelhalterlunge und die Farmerlunge am eingehendsten untersucht worden. Die Erstbeschreibung der Taubenzüchterlunge erfolgte erstmals 1965 durch REED u. a. (76), später erkannte man, daß auch Wellensittich- und Hühnerantigene ein ähnliches Krankheitsbild hervorrufen können, so daß sich der Oberbegriff "Vogelhalterlunge" etablierte (43, 76, 94).

Die Antigene der Taubenzüchterlunge befinden sich vorwiegend in den Exkrementen. Dabei handelt es sich in erster Linie um Serumproteine, die über den Darm ausgeschieden wurden. Am häufigsten findet man im menschlichen Serum Antikörper gegen Serum-Albumin der Taube (36). FREDERICKS fand in einem auflös-

baren, nicht dialysierten Taubenkotextrakt vier Hauptantigene, die er mittels Immunelektrophorese identifizierte (33).

Die gefundenen Antigene in Taubenserum, -kot, -eiern und -federn sind nicht identisch (36).

Die Vorstellungen über die Pathogenese der exogen-allergischen Alveolitis haben sich gegenüber früheren Untersuchungen wesentlich erweitert. Zurückgehend auf eine 1969 erschienene Arbeit von PEPYS (65) postulierte man in der Vergangenheit vorwiegend die Typ III - Reaktion nach COOMBS und GELL (15) als Hauptursache für die pathologischen Veränderungen im Lungenparenchym.

Die Tatsache jedoch, daß die Höhe des Serum-Präzipitin-Spiegels nicht sehr eng mit der klinischen Symptomatik korreliert (55, 27) und die großen Unterschiede in der Symptomatologie selbst, haben die Untersuchungen wesentlich erweitert.

Es gibt Anhalte, daß bei der exogen-allergischen Alveolitis sehr komplexe immunologische Vorgänge eine wesentliche Rolle spielen. Dazu gehören im einzelnen (84):

- die nichtspezifische Aktivierung des "alternative complement pathways",
- die nichtspezifische Aktivierung der Alveolarmakrophagen,
- nichtspezifische Adjuvantien, die das Immunisationsvermögen einzelner Antigene verstärken können,
- spezifische humorale und zelluläre Immunantworten

Darüberhinaus gibt es mehrere Literaturhinweise, daß prädisponierenden Faktoren in der Entwicklung einer exogen-allergischen Alveolitis eine gewisse Bedeutung zukommt (104, 31).

Im folgenden Abschnitt soll auf den Beitrag, den die einzelnen Komponenten für die Pathogenese der exogen-allergischen Alveolitis leisten, näher eingegangen werden.

2.1.2. Pathogenese

2.1.2.1. Humorale Immunantwort

1969 schlug PEPYS vor, die exogen-allergische Alveolitis als Immunkomplexerkrankung zu deuten (65). Er kam zu dem Ergebnis, daß die hohe Inzidenz präzipitierender Antikörper bei erkrankten Personen und das gleichzeitige Auftreten einer Arthus-Reaktion bei Hauttestungen dafür spricht, daß dieser Reaktionstyp für die pathologischen Veränderungen in der Lunge verantwortlich gemacht werden kann, zumal der zeitliche Ablauf übereinstimmt.

Dabei stellt man sich den Pathomechanismus wie folgt vor: Über die Atemwege gelangt das Antigen in die Brochiolen und Lungenalveolen, sofern es nicht größer als 5μ m ist (59). Nach unterschiedlich langer Expositionsdauer kommt es dann bei den Patienten zur Ausbildung präzipitierender Antikörper, die vorwiegend dem IgG - und dem IgM - Typ zuzuordnen sind (67).

Diese bilden beim erneuten Kontakt mit dem korrespondierenden Antigenimmunkomplexe. Dabei wird Komplement verbraucht. Der Ablauf der Immunkomplexreaktion hängt im wesentlichen von dem relativen Mengenverhältnis von Antigen und Antikörper ab (52). Gibt man in vitro zu einer konstanten Menge Antikörper eine zunehmende Menge Antigen, so lassen sich folgen Wahrnehmungen machen:

- Im Antikörperüberschuß werden praktisch alle Determinanten der Antigene belegt. Nimmt man bivalente Antikörper und polyvalente Antigene an, so läßt sich leicht ableiten, daß nur

sehr selten ein Antikörper mit mehreren Antigenen reagiert. Als Folgeerscheinung kommt es zur Ausbildung relativ kleiner Antigen-Antikörper-Komplexe mit einem großen Antikörper-Antigen-Verhältnis.

- Mit steigender Antigenkonzentration wird das Mengenverhältnis ausgeglichener. Ein Antikörpermolekül kann nun mit seinen Valenzen mehrere Antigene binden. Dies führt zur Ausbildung größerer Präzipitate, die Präzipitatenmenge nimmt zu. Im Äquivalenzbereich wird schließlich das gesamte zugeführte Antigen im Komplex ausgefällt.
- Führt man noch größere Mengen Antigen zu, so werden alle Valenzen des Antikörpers durch die determinanten Gruppen der Antigene besetzt. Dabei wird aber nur selten ein Antigen mit mehreren Antikörpern gekoppelt. Die Folge ist, daß im Extremfall maximal zwei Antigene miteinander verbunden sind. Auch hier kommt es also zur Ausbildung kleiner Komplexe, die nun aber ein kleines Antikörper-Antigen-Verhältnis haben (74).

In vivo hängt die Bildung von Immunkomplexen ebenfalls vom relativen Mengenverhältnis von Antigen und Antikörper ab (52).

Immunkomplexe, die im Antikörperüberschuß entstehen, sind unlöslich (59). Es kommt also schon am Eintrittsort des Antigens zu einer Präzipitation, die dann eine lokale Entzündungsreaktion hervorrufen kann (52). Diese lokalisierte Reaktion bezeichnet man als Arthus-Phänomen. Dabei kommt es zum Bild einer haemorrhagisch-nekrotisierenden Entzündung des Gewebes (86).

Im Äquivalenzbereich kommt es zu großen Präzipitaten, die zu einer Komplementaktivierung führen.

Im Antigenüberschuß hängt es dagegen von der Immunkomplexgröße ab, welcher pathomechanische Weg besritten wird (59). Komplexe,

die kleiner sind als 19 S sind, bleiben in der Zirkulation; Komplexe, die größer als 19 S sind, führen über eine Präzipitation in der Wand von Kapillaren, Arteriolen oder im Lungengewebe zur Komplementaktivierung.

An dieser Stelle soll näher auf die Bedeutung des Komplements eingegangen werden.

Das Komplementsystem des Menschen besteht aus elf Proteinen, die der α -, β - und γ -Globulinfraktion zuzuordnen sind. Sie werden als Komplementkomponenten C_1 - C_9 bezeichnet. Die Komponente C_1 besteht aus dem Komplex C_{1q} , C_{1r} und C_{1s} (58).

Ähnlich der Blutgerinnung kann es zu einer kaskadenförmigen Aktivierung der einzelnen Komponenten kommen, die im aktivierten Zustand eine Reihe physiologischer Abwehrreaktionen auslösen.

Bei der Aktivierung unterscheidet man einen "classical pathway" von einem "alternative pathway" (26). Beide haben in der Pathogenese der exogen-allergischen Alveolitis ihre Bedeutung.

Der "classical pathway" wird eingeleitet durch die Antigen-Antikörper-Bindung, wobei zur Komplementaktivierung IgG- und IgM - Moleküle in der Lage sind (45). Die Antigen-Antikörper-Komplexe aktivieren Komplement besonders dann, wenn sie im Äquivalenzbereich miteinander reagieren. Dabei verändern die beteiligten Immunglobuline ihre räumliche Struktur und legen im Bereich der Fc-Region ihrer H-Ketten einen Rezeptor für C_{1q} frei (45). An jeweils zwei benachbarten Rezeptoren für C_{1q} vermag sich die erste Komplementkomponente C_1 mit ihren drei Untereinheiten anlagern (45).

Die antikörpergebundene Komponente C_1 entfaltet dann Esterase-Aktivität und spaltet die Komplementkomponenten C_2 und C_4 in a- und b-

Fragmente.

C_{2a} und C_{4b} bilden dann einen Komplex, der sich auf der Antigenoberfläche ablagert und C_3 in C_{3a} und C_{3b} spaltet. C_{3b} heftet sich ebenfalls an die Oberfläche des Antigens und bildet mit den beiden vorhergegangenen Komponenten einen trivalenten Komplex, der dann C_5 spaltet. C_{5b} lagert sich mit den Komponenten C_6 - C_9 zusammen, um gemeinsam die antigene Zielzelle zu lysieren (57).

Die biologische Aktivität des Komplementsystems umfaßt neben der Zytolyse auch die Opsonierung des Antigens. Dabei lagert sich C_{3b} an die Antigenoberfläche an beeinflusst so die Phagozytose durch Makrophagen und neutrophile Granulozyten. Es ist notwendig zur Antigenverarbeitung, wobei durch die Fixierung unspezifischer Makrophagen und Lymphozyten eine Stimulation der spezifischen B- und T-Lymphozyten begünstigt wird (57).

Darüberhinaus unterhalten die Spaltprodukte C_{3a} und C_{5a} auch eine entzündliche Reaktion, indem sie als Anaphylatoxin eine gesteigerte Gefäßpermeabilität im infizierten Gewebe bewirken und chemotaktisch Leukozyten in den Entzündungsbereich anlocken können (49).

Organische Stoffe können in manchen Fällen unter Umgehung der Komponenten C_1 , C_4 und C_2 direkt C_3 aktivieren (49). Diesen Weg der Komplementaktivierung bezeichnet man als "alternative pathway". Da bei der Aktivierung von C_3 auch verschiedene Serum-eiweiße, unter anderem auch Properdin beteiligt sind, bezeichnet man diesen Weg auch als Properdinweg der Komplementaktivierung (49).

BERRENS et al. (8) postulierten, daß bei erkrankten Taubenzüchtern eine Labilität des C_3 -Preaktivators vorhanden ist. Sie vermuten, daß eines der hydrolytischen Enzyme im Taubenkot den

"alternative pathway" aktiviert kann (18).

Die folgende Graphik soll die Pathogenese der exogen-allergischen Alveolitis veranschaulichen:

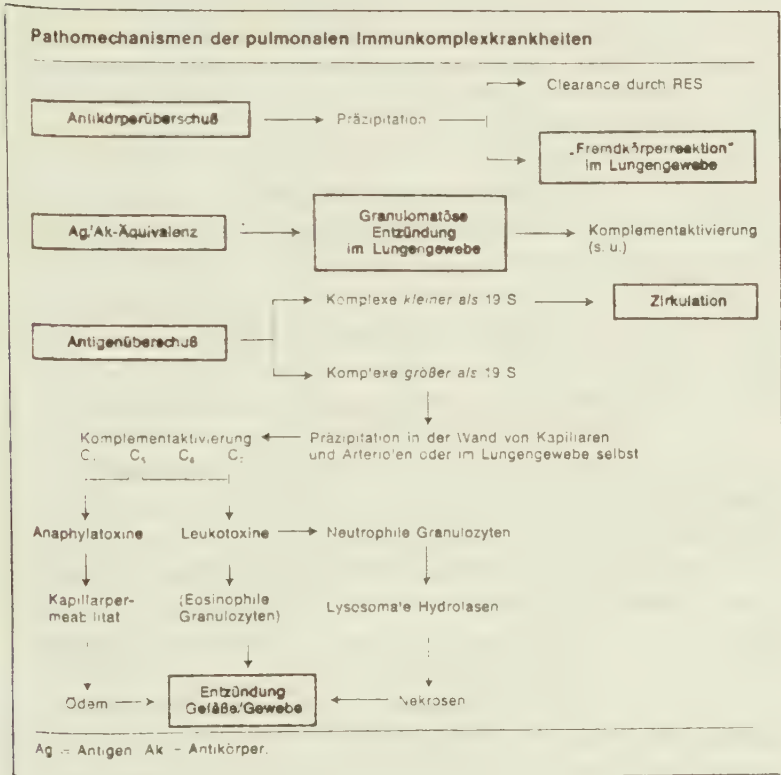


Abb. 1: aus : Nolte, D., Med. Klinik 72 (1977), S. 47 ff. (59).

MOORE et al. (55) vermochten 1974 in einer vergleichenden Untersuchung nachweisen, daß sich nach einem Provokationsversuch mit Taubenserum-Antigenen der Komplementspiegel bei gesunden Taubenzüchtern innerhalb weniger Stunden verringerte, während der Spiegel bei den erkrankten Züchtern praktisch unverändert blieb. Da sowohl die erkrankten als auch die nicht-erkrankten Taubenzüchter präzipitierende Antikörper besaßen, kamen sie zu dem Schluß, daß die inhalierten Antigene bei den erkrankten Züchtern nicht in die periphere Zirkulation gelangen. Dies bedeutet also, daß die Antigene im Lungenparenchym abgefangen werden müssen.

In derselben Untersuchung wurde nachgewiesen, daß zwischen der Höhe des Serum-Komplementspiegels nach einem Provokationsversuch und der Fähigkeit von stimulierten Lymphozyten, die Migration von Makrophagen zu hemmen, eine negative Korrelation bestand. Der Nachweis des migrationsinhibitierenden Faktors (MIF) diente dabei als Maß für die zelluläre Immunreaktion. Dieser Test wird an anderer Stelle näher beschrieben.

Züchter, bei denen sich eine Komplementsenkung nachweisen ließ, zeigten keine zellvermittelte Hypersensitivität gegenüber Vogelproteinen. Dagegen konnte man bei Züchtern, die eine zelluläre Hypersensitivität aufwiesen, keine Komplementsenkung nachweisen. Von fünf erkrankten Züchtern wiesen vier einen positiven MIF - Test auf, dagegen fiel der Test bei allen nichterkrankten Züchtern negativ aus.

Dies erlaubt folgende Überlegungen:

1. Für das Auftreten klinischer Symptome können nicht allein präzipitierende Antikörper verantwortlich gemacht werden.
2. Die Tatsache, daß der Nachweis des migrationsinhibitierenden Faktors enger mit der klinischen Symptomatik korre-

liert als der Nachweis präzipitierender Antikörper, läßt an eine zellvermittelte Überempfindlichkeitsreaktion denken.

Auf diese soll im folgenden näher eingegangen werden.

2.1.2.2. Zelluläre Immunantwort

Bei der Typ IV-Reaktion handelt es sich um eine zellvermittelte Überempfindlichkeitsreaktion, eine Allergie vom verzögerten Typ. Diese wird hauptsächlich durch die T-Lymphozyten hervorgerufen. Deren aus dem Knochenmark stammenden Vorläuferzellen gelangen in die Thymusrinde, wo sie nach hormoneller Beeinflussung zu Thymuslymphozyten (T-Lymphozyten) heranreifen und sich rasch vermehren (49, 40)). Diese T-Lymphozyten sind immunologisch kompetent, d. h., sie sprechen auf Antigeneinfluß an.

Auf dem Blut- oder Lymphweg verlassen die immunkompetenten T-Lymphozyten den Thymus, um vorübergehend oder ständig in peripheren Immunorganen zu verweilen oder um in der Zirkulation zu bleiben (49). Dabei kreisen sie in der Blutbahn, gelangen durch die Kapillaren ins Gewebe, von dort über die Lymphbahnen und den Ductus thoracicus wieder in die Blutbahn. Im Bereich der postkapillären Venulen können sie wieder ins lymphatische Parenchym zurückkehren.

Die Aufgabe des Immunsystems besteht in der spezifischen Bindung von Antigenen durch Antikörper oder antikörperähnlichen Oberflächenstrukturen der T-Lymphozyten (Paratopen). Diese Interaktion des Antigens mit den Paratopen der T-Lymphozyten führt zu biochemischen, metabolischen und morphologischen Veränderungen der T-Lymphozyten (49).

Nach Stimulation des Lymphozyten durch Antigenkontakt kommt

es zunächst zu einer Lymphoblastentransformation. Zellteilungen führen zu Tochterzellen mit identischen Oberflächenparatopen. Diese Tochterzellen dienen entweder als Effektorzellen des Immunsystems oder als Gedächtniszellen.

Mit Hilfe des Lymphoblastentransformationstest läßt sich die zelluläre Empfindlichkeit bei Patienten mit exogen-allergischer Alveolitis belegen. Bei diesem Test kann man nach Interaktion des Oberflächenparatops mit dem komplementären Epitop des Antigens die Lymphoblastentransformation ermitteln, indem entweder der prozentuale Anteil der Lymphoblasten oder aber der Einbau von markierten DNA-Bausteinen, vor allem (^3H) - Thymidin, als Maß für die zelluläre Überempfindlichkeit herangezogen wird. Diese Methode vermag aber weder T- und B-Lymphozyten voneinander abzugrenzen, noch zwischen spezifisch und unspezifisch stimulierten T-Lymphozyten zu unterscheiden (49).

Mehrere Untersuchungen belegen mit Hilfe dieses Tests die zelluläre Empfindlichkeit bei Patienten mit exogen-allergischer Alveolitis. YOCUM et al. wies bei einer Patientin mit exogen-allergischer Alveolitis nach *Aspergillus fumigatus*-Inhalation eine signifikante Lymphoblastentransformation nach (117). HANSEN wies bei 11 von 12 Symptomträgern mit Taubenzüchterlunge eine Lymphoblastentransformation nach (41) und SCHATZ belegte bei einem Patienten, daß die Lymphoblastentransformation direkt mit der klinischen Symptomatik korreliert. Bei Vermeidung der Antigenexposition nahmen beide ab (89).

Durch Anwendung der broncho-alveolären Lavage läßt sich der hohe Anteil an Lymphozyten und T-Lymphozyten in der Lungenperipherie von Patienten mit exogen-allergischer Alveolitis belegen. So fanden REYNOLDS u. a. (72) bei nichterkrankten Nichtraucher (n = 11) im Mittel 82,0 % Alveolarmakrophagen und 18,0 % Lymphozyten, bei nichterkrankten Rauchern (n = 21) 89,0 % Alveolarmakrophagen und 8,0 % Lymphozyten, dagegen bei Patienten mit exo-

gen-allergischer Alveolitis (n = 7) 29,0 % der Alveolarmakrophagen, 62 % Lymphozyten (davon 70 % T-Lymphozyten, 6,0 % B-Lymphozyten, 24,0 % Null-Lymphozyten) und 8,5 % neutrophile Granulozyten.

Sensibilisierte T-Lymphozyten nehmen sehr heterogene Funktionen wahr. Dazu gehört vor allem die Zytotoxizität, die über verschiedene Mechanismen zustande kommen kann (108):

- Sensibilisierte T-Lymphozyten vermögen Zellen, die auf ihrer Oberfläche das spezifische Antigen tragen, bei engem Kontakt schädigen bzw. abtöten. Dieser zytotoxische Effekt ist spezifisch. Er kann aber auch durch lösliche Mediatoren (Lymphotoxine) unspezifisch auf die unmittelbare Nachbarschaft übertragen werden. Dabei werden wahrscheinlich auch Lymphozyten aktiviert, die nicht den spezifischen Antigenrezeptor tragen.
- Ein Teil der T-Lymphozyten verfügt über Fc - Oberflächenrezeptoren. Dadurch können Immunglobuline an die Zellmembran gebunden werden, die dann mit ihren spezifischen Anteilen mit den jeweiligen Antigenen reagieren und dabei die T-Lymphozyten stimulieren. Diese vermögen dann in spezifischer Weise die Zielzellen abtöten.
- Zelluläre Zytotoxizität kann auch durch aktivierte Makrophagen vermittelt werden. Unter dem Sammelbegriff "mononukleär-phagozytäres System" werden Makrophagen zusammengefaßt, die von Monozyten abstammen (50). Monozyten verlassen nach ihrer Differenzierung das Knochenmark und zirkulieren mit einer Halbwertszeit von ca. 22 Stunden in der Blutbahn. Im Extravasalraum erfolgt dann die Differenzierung zum gewebsständigen Makrophagen (50). Alveolarmakrophagen kommt im Bereich des Respirationstraktes während einer Immunreaktion eine große Bedeutung

zu (82). In der afferenten Phase der Immunantwort arbeiten sie das Antigen auf, transportieren es und vermitteln so die Interaktion zwischen Epitop und zellgebundenem Paratop. Dadurch erfolgt wie oben beschrieben eine Stimulation der Transformation von kleinen Lymphozyten zu sensibilisierten T-Lymphozyten, die dann lösliche Mediatorsubstanzen (Lymphokine) sezernieren können.

Lymphokine sind Polypeptide mit einem mittleren Molekulargewicht von 30.000 bis 60.000 (50). Sie werden zwar erst nach einer spezifischen Stimulation der T-Lymphozyten freigesetzt, wirken aber unspezifisch, d. h., antigenneutral (49).

Unter anderem stimulieren sie auch die Funktion der mononukleären Phagozyten. Zu den Lymphokinen gehören chemotaktische Faktoren, z. B. der migrationsinhibitorische Faktor (MIF). Der migrationsinhibitorische Faktor, auch Makrophagenwanderungshemmfaktor genannt, stimuliert und aktiviert die Monozyten zu Makrophagen. Dabei entwickeln die Monozyten zusätzliche Protoplasmaausläufer, um Fremdpartikel einverleiben zu können und zusätzliche Lysosomen, um einverleibtes Material verdauen zu können. Dies führt zu einer Hemmung der Beweglichkeit, daher die obige Bezeichnung. Die verminderte Beweglichkeit führt zu einer Ansammlung der Makrophagen am Ort der Spätreaktion (82).

Mehrere Untersuchungen weisen eine vermehrte Produktion von "macrophage inhibition factor" durch broncho-alveoläre Lymphozyten bei Patienten mit exogen-allergischer Alveolitis nach Antigenexposition nach. 1974 konnten MOORE u. a. bei vier von fünf Symptomträgern mit Taubenzüchterlunge eine zelluläre Hypersensitivität nachweisen, dagegen bei keinem der asymptomatischen Züchter (55). Auch FINK und Mitarbeiter fanden unter Verwendung von

Taubentropfenextrakt (PDE) eine zellvermittelte Immunreaktion bei fünf von acht Symptomträgern (63 %), dagegen nur bei zwei von zwölf asymptomatischen Taubenzüchtern (16,7 %). Dagegen fanden sich nicht nur bei den meisten Symptomträgern präzipitierende Antikörper gegenüber Taubenserum und Taubentropfenextrakt, sondern auch bei 66 % der nichtsymptomatischen Züchtern (76). Diese Befunde belegen die besondere pathogenetische Bedeutung der zellvermittelten Überempfindlichkeitsreaktion. Der Nachweis des migrationsinhibitierenden Faktors weist darauf hin, daß die Makrophagen nicht nur im afferenten, sondern auch im efferenten Schenkel der Immunantwort beteiligt sind (82).

2.1.2.3. Prädisponierende Faktoren in der Entwicklung der exogen-allergischen Alveolitis

Epidemiologische Studien belegen, daß nur ein geringer Teil der Personen, die regelmäßig mit bestimmten organischen Antigenen in Berührung kommen, auch tatsächlich an einer exogen-allergischen Alveolitis erkranken. Die Angaben schwanken in verschiedenen Untersuchungen zwischen 4 und 15 % (38, 98). Dabei spielt sicherlich die Quantität und die Qualität der inhalierten Antigene eine wesentliche Rolle. Die Tatsache aber, daß es bei Personen, die im gleichen Maße exponiert sind, große biologische Reaktionsvarianten gibt, läßt aber auch an prädisponierende Faktoren denken, die die Anfälligkeit eines Individuums beeinflussen können (104).

Diese Faktoren sind entweder angeboren oder erworben, d. h., sie sind entweder genetisch determiniert oder durch Umwelteinflüsse entstanden.

FLAHERTY beschrieb 1975 das gehäufte Auftreten von HLA B 8 bei Personen, die an einer Farmerlunge erkrankt waren (31).

Dieser Befund wurde auch bei Taubenzüchtern mit einer exogen-allergischen Alveolitis erhoben. Demnach kommt HLA B 8 bei 41 % der Erkrankten vor, dagegen nur bei 17 % der Normalbevölkerung (36, 95, 96). ALLEN u. a. (2) berichteten über die Isolierung bestimmter HLA-Allele in Beziehung zur Taubenzüchtererkrankung bei zwei untersuchten Familien. Es ist also möglich, daß Personen, bei denen sich diese Erkrankung manifestiert, Immunantwortgene besitzen, die innerhalb des HLA-Komplexes liegen oder diesen eng verbunden sind. Diese Immunantwortgene wären für die Entwicklung einer Immunantwort gegen das auslösende Agens verantwortlich. Vermutlich bestünde die Immunantwort in einer Aktivierung der T-Lymphozyten, da die Immunantwortgene in der Regel damit korrelieren (80).

Dennoch muß man diese Befunde sehr sorgfältig interpretieren. Bei der Allen-Studie sollte man bedenken, daß bei dosisabhängigen allergischen Erkrankungen familiäre Studien besonders schwierig einzuschätzen sind, weil die gemeinsame Umgebung ohnehin zu einer familiären Häufung führt (104).

TURTON u.a. (105) fanden bei HLA-Analysen auf A-, B- und C-Loci keine Unterschiede zwischen erkrankten Bauern mit Farmerlunge und einer nichterkrankten bäuerlichen Kontrollgruppe.

SCHATZ (90) konnte im Rahmen einer familiären Studie keine Beziehung zwischen der HLA-Typisierung und klinischer Symptomatik und immunologischer Reaktionsweise herstellen.

Dennoch fällt auch bei anderen Erkrankungen die gehäufte Assoziation mit Antigenen des HLA B 8 - Genorts auf, z.B. bei der Zoeliakie, der Dermatitis herpetiformis, dem idiopathischen Morbus Addison, der Myasthenia gravis und der chronisch aggressiven Hepatitis (83). Dabei wird ein Teil dieser HLA-assoziierten Erkrankungen dadurch erklärt, das HLA-gekoppel-

te defekte Immunantwortgene für die Krankheitsempfänglichkeit mitverantwortlich sind (1).

Ein weiterer Aspekt, der auf eine genetische Determination hinweisen könnte, ist das Verhalten des IgG. Wie bereits an anderer Stelle beschrieben, kommen die meisten Untersucher zu dem Ergebnis, daß das Gesamt-IgG bei der exogen-allergischen Alveolitis erhöht ist. Beschrieben wurde auch die Tatsache, daß die Höhe des Serum-Präzipitin-Spiegels nicht sehr eng mit der klinischen Symptomatik korreliert. Auch asymptomatische Taubenzüchter können sehr hohe IgG-Titer haben.

Dies läßt daran denken, daß entweder die Typ III-Reaktion nicht den klassischen Stellenwert in der Pathogenese der exogen-allergischen Alveolitis hat, der ihr bislang zugeschrieben wurde, oder daß es innerhalb des Gesamt-IgG Subklassen gibt, die besser mit der klinischen Symptomatik korrelieren und die möglicherweise im unterschiedlichen Ausmaß von den einzelnen Individuen gebildet werden.

TURNER-WARWICK (104) berichteten über eine Untersuchung, die nachwies, daß die IgG 3-Unterklasse eng mit den klinischen Symptomen korreliert. Ähnlich der genetisch bedingten Prädisposition von Atopikern, die hohe IgE - Mengen auf Inhalationsallergenreiz produzieren, könnte die Neigung, IgG 3 zu produzieren, eine grundlegende Bedeutung für die Entwicklung der exogen-allergischen Alveolitis haben.

Darüber hinaus sind vielleicht auch noch andere Faktoren, die an der Pathogenese der exogen-allergischen Alveolitis beteiligt sind, möglicherweise genetisch determiniert: z. B. die Alveolarmakrophagen, die Lymphozytenstimulation, die Komplementaktivierung über den "alternative pathway", die variable Fibrogenese der Lunge u. a. m. (104).

Der Krankheitsverlauf wird auch durch erworbene Faktoren beeinflusst. So konnten PETERSON u. a. (73) im Experiment nachweisen, daß bei Kaninchen der Ablauf der Alveolitis stark beschleunigt wird, wenn die Atemwege vorher geschädigt waren. Daraus läßt sich ableiten, daß auch beim Menschen der Zustand des Respirationstraktes für die Entwicklung der Erkrankung von Bedeutung ist.

TURNER-WARWICK (104) wies daraufhin, daß durch Rauchen verursachte Veränderungen der Bronchialschleimhaut das Eindringen verschieden großer Partikel verhindern und so die Alveoli vor den schädigenden Wirkungen schützen. Auch die Form der Atmung spiele eine Rolle. So gelangen bei der Mundatmung eine größere Anzahl von Partikeln in den unteren Respirationstrakt, wo ja vorwiegend die pathologischen Veränderungen lokalisiert sind.

2.1.3. Früh- und Spätsymptomatik in Beziehung zur Antigenexposition

1965 beschrieben REED, SOSMAN, und BARBEE erstmals die Taubenzüchterlunge (76). In Deutschland berichteten 1969 WETTENGEL, FABEL und DEICHER über zwei aufgetretene Fälle (113). Dabei trugen sie bereits die wesentlichen klinischen Symptome zusammen:

Zwei bis drei Stunden nach intensiver Antigenexposition kam es zu Kurzatmigkeit, retrosternalen Druckempfindungen und leichten Kopfschmerzen. Sechs bis acht Stunden nach Antigenkontakt traten Frösteln und Fieber bis 38,5 Grad Celcius hinzu. Die subjektiven Krankheitszeichen verschwanden anfangs innerhalb eines Tages, nahmen aber an Intensität im Laufe von Monaten zu.

Belastungsdyspnoe, verminderte Leistungsfähigkeit, erhöhtes Schlafbedürfnis und präkordiale Mißempfindungen blieben später

auch während der Tage bestehen, an denen kein unmittelbarer Antigenkontakt bestand.

Bei einem zweiten Patienten kam es ebenfalls zu Atemnot, die sich bis zur Erstickungsangst steigerte, ohne daß ein Bronchospasmus vorlag. Belastungsdyspnoe, Druckgefühl in der Brust, Inappetenz und starke Gewichtsabnahme innerhalb weniger Monate traten hinzu. Auch hier verschlechterte sich das Befinden immer dann, wenn zuvor ein intensiver Kontakt zu den Tauben bestand. Im Unterschied zu dem erstbeschriebenen Patienten traten die Beschwerden aber erst 1 1/2 Tage nach einer Exposition auf.

Ähnliche Symptome werden auch von anderen Autoren berichtet (94, 36). Gewöhnlich tritt das Krankheitsbild erst nach einem beschwerdefreien Intervall auf, daß im Durchschnitt 4 - 8 Stunden beträgt. Die Patienten bekommen dann Husten, Frösteln, Atemnot, hinzu treten meist Fieber und Auswurf, seltener auch Myalgien und Kopfschmerzen (94).

1966 beschrieben PEPYS et al. (70), daß auch Wellensittichproteine zur Bildung präzipitierender Antikörper führen können. Dabei scheint der Unterschied zur Taubenzüchterlunge vor allem ein quantitativer hinsichtlich der Antigenexposition zu sein. Dem massiven Antigenkontakt, wie er sich zum Beispiel beim Reinigen eines Taubenschlages ergibt, steht die relativ geringe Antigenmenge gegenüber, dergegenüber Wellensittichhalter exponiert sind.

WETTENGEL, FABEL und KRETH (112) beschrieben 1972 drei Fälle einer exogen allergischen Alveolitis bei Wellensittichhaltern, bei denen die für die Taubenzüchterkrankheit typischen Allgemeinreaktionen nur ausnahmsweise auftraten. Vielmehr kam es zu weniger charakteristischen Symptomen wie trockener Husten, gelegentliches Frösteln oder Schwitzen, die zunächst nicht an

ein allergisches Geschehen denken ließen. Erst im Laufe von Jahren kam es zu einer zunehmenden Belastungsdyspnoe, deren Ursache dann in einer Lungenfibrose zu sehen war, die sich aufgrund der chronischen Entzündung in den Alveolen und den terminalen Bronchiolen entwickelt hatte.

Dennoch kann es in besonderen Fällen auch zu akuten lebensbedrohlichen allergischen Reaktionen kommen. Offensichtlich sind auch kleine Antigenmengen in der Lage, unter dem Bild einer akuten Entzündung diffuse interstitielle und alveoläre Infiltrationen hervorzurufen, die dann mit den Zeichen schwerer respiratorischer und kardialer Insuffizienz einhergehen (112). Allgemein gilt, daß auch bei chronischen Beschwerdebildern akute Verschlechterungen beobachtet werden, wenn es zu intensiveren Antigenexpositionen kommt.

2.1.4. Pathologie

Das pathologische Bild allergischer Alveolitiden wird durch Veränderungen des alveolären Parenchyms geprägt. Dabei unterscheidet man bei den alveolären Parenchymerkrankungen zwei Hauptgruppen (47, 115):

- a) granulomatöse Alveolitiden, die durch Inhalation von Partikeln entstehen, gegen die der Organismus sensibilisiert ist und
- b) fibrosierende Alveolitiden, deren Ätiologie unbekannt ist und die daher auch als "kryptogen" bezeichnet werden.

Die exogen-allergische Alveolitis wird der ersteren Gruppe zugerechnet. ROBERTS und MOORE (80) verweisen jedoch darauf, daß eine derartige Einteilung künstlich ist, da immunologische Prozesse in beiden Formenkreisen ablaufen können.

Histologisch findet man bei Lungenbiopsien epitheloide Granulome, die keine Tendenz zur Nekrose oder Sklerose aufweisen. Sie bestehen vorwiegend aus Makrophagen, Epitheloidzellen, vielkernigen Riesenzellen und zahlreichen Plasmazyten. Manchmal finden sich auch vielkernige Eosinophile (47).

Die Granulome sind häufig unter der Schleimhaut der Bronchien oder der Bronchiolen lokalisiert. Eine Exulzeration der Schleimhaut mit anschließender Organisation des Exsudats kann dann nachfolgend zu einer Obliteration des Lumens führen. Manche Autoren fanden bei über 50 % der Patienten mit einer exogen-allergischen Alveolitis eine Beteiligung der Bronchiolen im Sinne einer Bronchiolitis obliterans (23, 44).

Die Lungenveränderungen der exogen-allergischen Alveolitis sind perifokal und disseminiert. Es spielt dabei keine Rolle, ob

es sich um eine Früh- oder Spätmanifestation handelt. In der zentrolobären Region sind die Veränderungen am deutlichsten (47).

Die granulomatöse Antwort muß durchaus nicht im Vordergrund des histopathologischen Befundes stehen. REYES u.a. (77) fanden z.B. bei Patienten mit Farmerlunge nur in 70 % der Fälle pulmonale Granulome. Dies kann ursächlich damit zusammenhängen, daß in der Frühphase Granulome unter Umständen noch nicht, in der Spätphase dagegen nicht mehr angetroffen werden (47). Es ist aber auch möglich, daß eine nichtgranulomatöse Alveolitis das Bild prägt. Dabei steht dann in der muralen Form die Infiltration der Alveolarwände im Vordergrund, bei der desquamativen Form dagegen die Exsudation von Makrophagen in die Alveolen (87).

KAPANCI u.a. (47) verweisen darauf, daß auch bei nicht granulomatösen Alveolitiden eine exogen allergische Alveolitis nicht ausgeschlossen werden kann. Lediglich der granulomatöse Charakter der Lungenveränderungen sei pathognomonisch für eine exogen allergische Alveolitis. Dagegen findet sich eine interstitielle plasmazytäre Reaktion, die Anwesenheit polynukleärer Eosinophiler und intraalveoläre histiozytäre Anhäufungen auch bei den sogenannten kryptogenen-fibrosierenden Alveolitiden. Es ist möglich, daß die unterschiedlichen histologischen Bilder den verschiedenen Stadien der beiden Alveolitistypen entsprechen (80, 73, 85).

Bei eigenen Untersuchungen vermochten KAPANCI u.a. auch bei desquamativ-fibrosierenden und mural-fibrosierenden Alveolitiden serologisch eine allergische Genese bestätigen (47).

Endzustand jeder Alveolitis ist eine diffuse alveoläre Fibrose. Dabei kommt es nach langdauernder Exposition zur Proliferation von Fibroblasten mit Ablagerung kollagener Fasern in den Alveo-

larsepten. Die Alveolarwände sind verdickt und von hyperplastischen Pneumozyten II umgeben (47). Über eine Zerstörung des Parenchyms kann es zum Bild der sekundären Wabenlunge kommen (65).

2.1.5. Diagnostik

Auch heute noch wird eine vollausgeprägte exogen-allergische Alveolitis oft fehldiagnostiziert, weil der Bekanntheitsgrad dieser Erkrankung immer noch relativ gering ist. In der Bundesrepublik gibt es über 100 000 organisierte Taubenzüchter, die Zahl der zusätzlich exponierten Personen läßt sich nicht abschätzen. Als unterster Inzidenzwert nimmt man 0,5 bis 1 % bei Exponierten an (36). Hinzu kommen noch weit mehr Personen, die Ziervögelhalter sind und andere, die ebenfalls gegenüber organischen Stäuben besonders exponiert sind. Gemessen an diesen Zahlen ist die Anzahl der publizierten Fälle gering. Dies läßt den Schluß zu, daß die Erkrankung in vielen Fällen nicht oder falsch diagnostiziert wird.

Die Diagnose wird durch verschiedene Umstände erschwert:

1. Zwischen der Antigenexposition und dem Auftreten der klinischen Symptomatik liegt im klassischen Fall eine Latenz von mehreren Stunden. Dies veranlaßt den Patienten oft, seine Beschwerden nicht auf das ursächliche Geschehen zurückzuführen. Aufgabe des Arztes muß es daher sein, eine eingehende Allergieanamnese zu erheben, die diese Zusammenhänge verdeutlicht.
2. Symptomatik und Verlauf der Erkrankung unterliegen starken Variationen, wie im vorangehenden Abschnitt näher beschrieben wurde. Die Erkrankung kann symptomarm oder schleichend verlaufen und damit die Diagnose erschweren oder es kommt im akuten Stadium zu Fehldiagnosen wie "grippaler Infekt",

"unklarer Fieberzustand" oder "Ornithose" (36). Bei chronischem Verlauf steht dagegen oft die kardiorespiratorische Insuffizienz infolge der Lungenfibrosierung im Vordergrund. Aufgabe des Arztes muß es daher sein, die Erkrankung in einem frühen Stadium zu diagnostizieren, um dann durch die Antigenkarenz ein irreversibles chronisches Stadium zu verhindern.

3. GEISLER (36) weist auch daraufhin, daß vielen Taubenzüchtern sehr wohl die Symptome ihrer Krankheit bekannt sind, daß aber Freude an ihrer Freizeitbeschäftigung oder auch materielle Interessen sie davon abhalten, einen Arzt aufzusuchen. Zu einer verantwortungsbewußten Medizin müssen demnach auch Präventivmaßnahmen in Form einer breiten Aufklärung über mögliche Folgen gehören.

Aus den vorangegangenen Ausführungen geht hervor, daß nur eine eingehende Anamnese den Verdacht auf eine exogen-allergische Alveolitis erhärten kann. Zur Sicherung dieser Verdachtsdiagnose bedarf es weiterer diagnostischer Maßnahmen, die hier kurz skizziert und bewertet werden sollen.

2.1.5.1. Immunologische Untersuchungen

2.1.5.1.1. Hauttest

Die exogen-allergische Alveolitis kann durch eine große Anzahl von Antigenen verursacht werden. Demgemäß werden auch sehr unterschiedliche Antigenextrakte bei den Hauttesten verwendet, wobei der aus der Anamnese begründete Verdacht bei der Auswahl eine entscheidende Rolle spielt. Im folgenden soll nur auf die Hautteste bei der Vogelhalterlunge eingegangen werden.

Die Vogelhalterlunge wird, wie schon näher erläutert wurde,

vornehmlich durch Antigene hervorgerufen, die im Serum oder in den Exkrementen der verschiedenen Vogelarten zu finden sind. Es handelt sich dabei um tierische Proteine, die für die Hautteste zunächst aufgearbeitet werden, bevor sie Verwendung finden.

In der Regel dienen als Antigene Serumproben und Exkrementextrakte gesunder Tiere. Dabei werden die Serumproben unterschiedlich konzentriert (1 : 1000, 1 : 100, 1 : 10 und verdünnt), die Exkremente werden zuvor behandelt (phenolische NaCl-Lösung, dialysiert, seitzgefiltert, gefriergetrocknet) und dann ebenfalls in unterschiedlichen Konzentrationen angewendet. Zuvor werden die Extrakte noch erhitzt, um eine Ornithose auszuschließen (110).

Im allgemeinen wurde der Intrakutantest bevorzugt, manchmal wurde zusätzlich der Pricktest eingesetzt (110). Bei deutlich positivem Ausfall des Pricktests wurde vereinzelt auch auf die intrakutane Austestung verzichtet (112). Die Tests wurden nach 20 Minuten, 4, 8, 12, 24 und 48 Stunden abgelesen (110). Dabei fällt auf, daß die zweizeitigen Reaktionen, d. h., einer anaphylaktischen Sofortreaktion folgt nach einer Latenz von mehreren Stunden eine Arthusreaktion, überwiegen. HARGREAVE, FINK und PEPYS (zitiert nach 110) berichteten darüber, daß im Intrakutantest bei Patienten mit Taubenzüchterlunge bei 80 % zunächst eine Sofortreaktion eintrat, der dann eine Arthus-Reaktion folgte. Nur bei 20 % der Patienten wurde ausschließlich eine Typ III - Reaktion beobachtet.

Diese Angaben wurden von verschiedenen Autoren bestätigt, wenngleich die Prozentzahlen teilweise erheblich schwankten (55, 29, 43). MOORE et al. (55) testete 10 Züchter, von denen 5 subjektive Symptome hatten und fünf ohne Symptomatik waren. Er fand heraus, daß bei allen Symptomträgern eine Typ I - Hautreaktion gegenüber Taubenserum auftrat, der nach maximal 4 Std.

eine Typ III-Reaktion folgte. Auch zwei der fünf asymptomatischen Züchter zeigten eine Typ I-Hautreaktion, drei zeigten später eine Arthus-Reaktion. Keiner der zehn Züchter zeigte eine Typ IV-Reaktion gegenüber Vogelproteinen, jedoch zeigten drei eine derartige Reaktion gegenüber *Aspergillus fumigatus*. Über Spätreaktionen vom verzögerten Typ (Typ IV nach COOMBS und GELL) wurde nur vereinzelt berichtet (94, 113). Dabei wies WETTENGEL bei einem Patienten nach 72 Stunden histologisch das Bild einer Tuberkulinreaktion nach. Er fand in einem Hautstanzpräparat eine mononukleäre, überwiegend lymphozytäre, perivaskulär angeordnete Entzündungsreaktion und ein Ödem in der Kutis (113).

Die Aussagekraft der Hautteste ist umstritten. Ähnlich der in-vitro-Methode zum Nachweis präzipitierender Antikörper vermag eine positive Reaktion lediglich bestätigen, daß der Patient Antikörper besitzt, also antigenexponiert war. Ob und in welchem Umfang diese präzipitierenden Antikörper jedoch das eigentliche Krankheitsbild induzieren, ist bislang nicht geklärt. In verschiedenen Untersuchungen konnte keine enge Korrelation zwischen der Höhe des Antikörpertiters und der klinischen Symptomatik ermittelt werden (vergl. Abschnitt Pathogenese).

Auffällig ist das Auftreten zweizeitiger Reaktionen. Schon COOMBS und GELL (15) wiesen daraufhin, daß es durchaus möglich ist, daß bei immunologischen Erkrankungen des Menschen mehrere Reaktionstypen gleichzeitig vorkommen können. Schwierig ist jedoch die Frage zu beantworten, welchen Stellenwert die einzelnen Reaktionstypen für die Pathogenese der exogen-allergischen Alveolitis haben.

PEPYS (67) wies daraufhin, daß die anaphylaktische Reaktion, die in vielen Fällen der Arthus-Reaktion vorausgeht, diese induzieren könnte. Dabei könnten neben IgE-Antikörpern auch nicht präzipitierende IgG-Antikörper eine Rolle spielen.

Andererseits bedeutet die Tatsache, daß nur in wenigen Fällen eine zellvermittelte Reaktion vom Typ IV nachgewiesen werden konnte, nicht unbedingt, daß eine solche nicht vorhanden war. Verschiedene Autoren weisen daraufhin, daß eine ausgeprägte Typ III-Reaktion die im zeitlichen Ablauf nachfolgende Typ IV-Reaktion überdecken kann (80, 113).

PEPYS (65) verwies ursprünglich darauf, daß die enge zeitliche Beziehung von Hautläsionen bei Immunkomplexreaktionen einerseits und dem Auftreten der klinischen Symptomatik bei der exogen-allergischen Alveolitis andererseits darauf hindeuten, daß letzterer ebenfalls eine Immunkomplexreaktion zugrunde liegt. ROBERTS und MOORE betonen aber, daß dieses 4 - 8stündige Intervall auch mit einer systemischen zellvermittelten Immunreaktion einhergehen kann (80). Da auch aktivierte T-Zellen gegen Taubenantigene in der peripheren Zirkulation präsent seien, könne auch eine Typ IV-Reaktion in der Haut auftreten, die aber oft durch die Arthus-Reaktion überdeckt werde.

Eine Hauptschwierigkeit in der Interpretation von Hauttesten liegt nach Ansicht von ROBERTS und MOORE darin, daß die Erscheinungen in der Lunge nur bedingt eine Beziehung zu denen in der Haut haben, da die Lunge über unterschiedliche immunologische Funktionen verfügt. Dies alles weist daraufhin, daß durch Hautteste allein nicht die Frage geklärt werden kann, ob die ursprüngliche Reaktion vorwiegend humoral oder zellulär bedingt ist.

2.1.5.1.2.

Inhalations-Provokationsversuch

Die Anwendungsmöglichkeit eines inhalativen Provokationstests bei der Diagnostik der exogen-allergischen Alveolitis wird von

den einzelnen Untersuchern sehr unterschiedlich beurteilt. Ein Grund ist darin zu sehen, daß es nach Inhalationsprovokationstesten zu schwerwiegenden Komplikationen kommen kann (76, 43).

REED u. a. (76) beobachteten nach Inhalation von Vogelserum anhaltendes Fieber und Atemnot über mehrere Wochen. Dies dürfte im Gegensatz zur asthmatischen Reaktion durch Läsionen der Alveolarstruktur bedingt sein, die bei Typ III-Reaktionen auftreten können (36). Auch HARGREAVE u. a. berichteten über Exazerbationen nach inhalativen Provokationstests (43).

Aus diesem Grund befürwortet de HALLER (16) derartige Untersuchungen nur, wenn die allergisierenden Eigenschaften des zu testenden Antigens diese auch zulassen. So lehnt er zum Beispiel eine Exposition gegenüber Vogelkot für Personen ab, bei denen eine Vogelzüchterlunge vermutet wird. WETTENGEL (113) und IMHOFF (46) lehnen einen inhalativen Provokationstest ab.

Dagegen befürworten heute die meisten Untersucher Provokationsteste, da der positive Ausfall ein sicheres diagnostisches Kriterium ist (42, 62, 36). Möglichst sollen diese inhalativen Provokationsteste unter "natürlichen Bedingungen" vorgenommen werden (36). Dabei wird für den zu Untersuchenden eine Situation geschaffen, die natürlichen Expositionsbedingungen entspricht oder ihnen nahekommmt. Demzufolge eignet sich der Test besonders zur Anwendung im häuslichen Milieu oder am Arbeitsplatz, also dort, wo der Patient mit dem vermuteten krankmachenden Agens konfrontiert wird.

Diese Untersuchung ist jedoch nur aussagekräftig, wenn zuvor über mehrere Tage eine Expositionsprophylaxe durchgeführt wurde (94). Vor Testbeginn bestimmt man zunächst die Parameter, deren Veränderungen den Beweis einer Erkrankung bringen sollen. Anschließend wird der Patient mit dem Verdachtsantigen unter natürlichen Bedingungen konfrontiert (man läßt ihn zum Bei-

spiel seinen Taubenschlag reinigen). Die erneute Messung der Parameter erfolgt dann nach einer Latenzzeit von mehreren Stunden.

Ein Inhalations-Provokationsversuch gilt als positiv, wenn 4 - 8 Stunden nach Exposition (36)

- a) eine Temperaturerhöhung um mehr als $0,8^{\circ}\text{C}$ erfolgt,
- b) der Leukozytenanstieg mehr als $2,5 \times 10^9/\text{l}$ beträgt,
- c) die Stabkernigen über 5 % zunehmen und
- d) der arterielle Sauerstoffdruck um mehr als 5 mmHg absinkt.

Der Aussagewert eines inhalativen Provokationstests ist unumstritten. Er ist jedoch abhängig von der inhalierten Antigenmenge. Manche Untersucher scheuen die Inhalation größerer Antigenmengen aus den vorgenannten Komplikationsmöglichkeiten. So kann es zu falsch negativen Ergebnissen kommen, obwohl alle sonstigen Parameter die Diagnose bestätigen (113).

Dagegen ist der positive Testausfall streng spezifisch. MOORE u. a. (55) vermochten in einer Untersuchung aufzuzeigen, daß nur die Taubenzüchter, bei denen eine Vogelhalterlunge in der Vorgeschichte bekannt war, im inhalativen Provokationsversuch auch positiv reagierten. Eine Kontrollgruppe von klinisch gesunden Taubenzüchtern zeigte dagegen keine Veränderungen der untersuchten Parameter, obwohl 60 % von ihnen positive Typ III-Reaktionen im Hauttest aufwiesen.

2.1.5.1.3.

Serologische Untersuchungen

Wenn die klinische Symptomatik auf eine exogen-allergische Alveolitis schließen läßt, so ist eine immunserologische Untersuchung auf präzipitierende Antikörper indiziert. Dabei wird in der Regel der Doppeldiffusionstest nach OUCHTERLONY angewendet, bei dem im Agargel Patientenserum gegen Antigen diffundiert und Präzipitationslinien ausbildet. An dieser Stelle soll nicht näher auf die Methodik und die Aussagefähigkeit dieses Tests eingegangen werden, da er Gegenstand unserer eigenen Untersuchungen war und an anderer Stelle noch näher beschrieben wird. Dennoch soll hier an den Abschnitt "humorale Immunantwort" erinnert werden, in dem aufgezeigt wurde, daß der Nachweis präzipitierender Antikörper lediglich etwas über die Antigenexposition aussagt, nicht jedoch etwas über die tatsächliche Erkrankung. So können durchaus präzipitierende Antikörper vorhanden sein, ohne daß die Patienten klinische Symptome aufweisen (55, 36). Andererseits ist es auch möglich, daß die Patienten aus verschiedenen Gründen keine präzipitierenden Antikörper aufweisen, obwohl sie an einer exogen-allergischen Alveolitis erkrankt sind (4, 30). Auch auf diesen Punkt wird im nachfolgenden Abschnitt noch näher eingegangen.

Nicht nur der Nachweis präzipitierender Antikörper, sondern auch deren Zuordnung zu bestimmten Immunglobulinklassen ist diagnostisch von Bedeutung. Die quantitative Aufschlüsselung der verschiedenen Immunglobulinklassen war ebenfalls Gegenstand unserer Untersuchung. Dabei wendeten wir die einfache radiale Immundiffusion nach MANCINI (51) an, deren Prinzip ebenfalls im nachfolgenden Abschnitt näher erläutert wird. In der Regel findet man bei der exogen-allergischen Alveolitis eine Erhöhung des IgG und des IgM (67, 62, 80). Dies ist auch aufgrund der pathogenetischen Vorstellung einer Typ III-Reaktion zu erwarten. Besonders die Vermehrung des IgG ist ziemlich pathognomonisch, wenngleich nicht immer konstant (16). Dem Nachweis der IgG 3 -

Unterklasse könnte besondere Bedeutung zukommen (104).

Schlüsselt man die Immunglobuline mittels der Immunelektrophorese auf, so zeigt sich, daß die Präzipitationsbanden durchaus nicht einheitlich sind. So reichen z. B. die Präzipitationslinien vom IgG vom γ - bis in den α_2 - Globulinbereich (49).

2.1.5.2. Nichtimmunologische Untersuchungen

2.1.5.2.1. Unspezifische Laborparameter

In der akuten Phase einer exogen-allergischen Alveolitis kommt es in der Regel zu einer Leukozytose mit Linksverschiebung. Dabei steigen die neutrophilen Granulozyten auf Werte bis zu $15\ 000/\text{mm}^3$ an, der Anteil der Stabkernigen beträgt mehr als 5 % im Differentialblutbild (36), 112, 89, 113). De HALLER verweist jedoch darauf, daß der Leukozytenanstieg nur für eine relativ kurze Zeit diagnostische Relevanz hat, da sich der Anstieg in der akuten Phase sehr schnell erschöpft (16). Daraus erklärt sich vielleicht auch, daß einige Autoren trotz eindeutiger klinischer Symptomatik nicht regelmäßig einen Anstieg beobachteten. Der Leukozytenanstieg ist also nur in der akuten Phase relativ typisch; dagegen findet man im chronischen Stadium normale Werte (56).

In Verbindung mit den Veränderungen des weißen Blutbildes und der Blutsenkungsgeschwindigkeit hat auch ein Hausarzt ohne größeren Laboraufwand die Möglichkeit, in der akuten Phase die exogen-allergische Alveolitis zu diagnostizieren (36). Dies setzt natürlich eine genaue Anamneseerhebung voraus, da sonst die Gefahr einer Fehldiagnose (z. B. Infekt) sehr groß ist. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist im akuten Stadium hoch (56, 94), kann aber im chronischen Stadium normal oder nur mäßiggradig erhöht sein (56). Eine Eosinophilie ist in der Regel nicht nach-

weisbar (25).

Die erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit erklärt sich vor allem aus der veränderten Zusammensetzung der Plasmaproteine. Dabei findet sich in der akuten Phase gewöhnlich ein Anstieg der α_2 - Globulinfraction (56), während im chronischen Stadium vorwiegend die γ - Globuline vermehrt sind (56, 29, 43).

2.1.5.2.2.

Lungenfunktionsdiagnostik

Neben den klinischen Befunden ermöglicht vor allem die Spirometrie in Verbindung mit einer arteriellen Blutgasanalyse eine genaue Einschätzung der pulmonalen Situation des Patienten mit exogen-allergischer Alveolitis. Dabei dienen diese Untersuchungen weniger der eigentlichen Diagnostik als vielmehr der Verlaufskontrolle.

In der Regel weisen Patienten mit einer exogen-allergischen Alveolitis restriktive Ventilationsstörungen auf (115, 37, 94). Durch die eingeschränkte Lungendehnbarkeit aufgrund der zunehmenden Fibrosierung muß sich die Kraft erhöhen, die für eine Volumenänderung notwendig ist. Als Maß für die elastische Dehnbarkeit der Lunge dient die Compliance, die im Falle einer exogen-allergischen Alveolitis abnimmt (115, 113, 112).

Ebenso wie die Abnahme der Compliance findet sich bei restriktiven Ventilationsstörungen auch eine Minderung der Vitalkapazität. Die Vitalkapazität hängt aber nicht nur von der maximalen Ausdehnungsfähigkeit der Lunge ab, sondern auch von der maximalen Erweiterungsfähigkeit des Thorax. Daher wird sie sowohl bei pulmonalen als auch bei extrapulmonalen Restriktionen eingeschränkt sein (93).

Trotz dieser eingeschränkten Aussagekraft dient die Vitalkapazität insbesondere beim inhalativen Provokationstest als einer der Parameter, deren Veränderungen die Verdachtsdiagnose bestätigen können. WETTENGEL u. a. (112) stellten das Verhalten von Vitalkapazität, Leukozytenzahl und Körpertemperatur nach einem inhalativen Provokationstest mit Wellensittichserum graphisch dar:

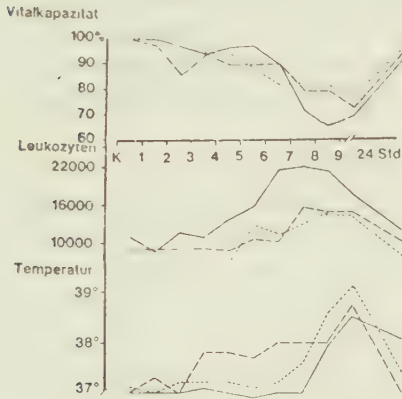


Abbildung 2

Eine Beeinträchtigung der Atmung resultiert aber nicht nur aus der verminderten Lungendehnbarkeit, sondern oft auch aus einer Erhöhung der bronchialen Strömungswiderstände. Das gleichzeitige Auftreten von restriktiven und obstruktiven Ventilationsstörungen wird von mehreren Untersuchern beschrieben. Dabei scheinen obstruktive Störungen in Abhängigkeit vom inhalierten Antigen zu stehen (16, 92, 115).

Frühestes Symptom jeder Alveolitis ist die Reduktion der Diffusionskapazität, die aus meßtechnischen Gründen jedoch nur selten ermittelt wird (115, 94). In die Formel der Diffusionskapazität geht die mittlere Partialdruckdifferenz zwischen dem Alveolarraum und dem Lungenkapillarblut im Nenner ein. Eine Er-

höhung des Diffusionswiderstandes, sei es durch Reduktion der Austauschfläche oder Zunahme des Diffusionsweges führt zu einer größeren Partialdruckdifferenz und damit zu einer geringeren Diffusionskapazität (93).

Während sich in der Lunge eines Gesunden die Gaspartialdrucke im Blut denen des Alveolarraumes praktisch vollständig angleichen (93), kommt es bei Patienten mit einer exogen-allergischen Alveolitis zur arteriellen Hypoxie und zur Hyperventilation (112). Wird der Patient belastet, verschlechtert sich die Diffusionsstörung im Bereich der alveokapillären Membran noch weiter.

2.1.5.2.3.

Röntgen-Thorax

Röntgenologisch bietet die exogen-allergische Alveolitis kein einheitliches Bild. Nach akuter Antigenexposition kommt es mit einer Latenz von mehreren Stunden zu einer Reaktion im Lungeninterstitium. Diese kann in der hochakuten Phase zu einem alveolarseptalen Ödem führen. Eine ähnliche Reaktion findet man auch bei Medikamenten wie Nitrofurantoin, Acetylsalizylsäure, Paraaminosalizylsäure, Sulfonamide, Penicilline u. a. (100). Später treten zelluläre Proliferationen und Granulombildungen hinzu.

Röntgenologisch findet man feine weiche Fleckschatten, die innerhalb weniger Tage rückbildungsfähig sind sowie eine Vermehrung der interstitiellen Lungenstruktur (102). Die ebenfalls zu findende Verdichtung des perivaskulären Gewebes läßt sich gut mit den pathogenetischen Vorstellungen einer Typ III-Reaktion vereinbaren. Insgesamt bietet sich das Bild einer diffusen nodulären interstitiellen Pneumonitis, deren anatomisch-patholo-

gisches Substrat interstitielle und alveoläre Lymphozyteninfiltrationen mit Granulombildungen darstellen (106). Oft stellen sich dabei auch die Interlobärlinien dar (102, 37).

Während v. WICHERT (114) betont, daß derartige Veränderungen bevorzugt in den Lungenoberfeldern anzutreffen sind, vermögen andere Untersucher diese Eingrenzung nicht vorzunehmen (102, 94). Die Diagnosestellung per Röntgenbild wird zusätzlich dadurch erschwert, daß die entzündlichen Lungenprozesse in der Röntgenaufnahme eine Vielgestaltigkeit und einen schnellen Wandel in der Zeit erfahren (101).

Darüber hinaus muß betont werden, daß zwischen der klinischen Symptomatik und den röntgenologischen Veränderungen in vielen Fällen keine enge Korrelation besteht. Besonders im Frühstadium können röntgenologische Veränderungen fehlen, obwohl schon deutliche Funktionseinschränkungen vorhanden sind (115). EPLER u. a. (25) fanden zum Beispiel bei 38 % der Patienten mit bekannter exogen-allergischer Alveolitis trotz vorhandener Dyspnoe noch normale röntgenologische Befunde. Auch BRUNNER kam zu ähnlichen Ergebnissen (12).

Auch in der chronischen Phase kann das Röntgenbild feinfleckige Lungenverschattungen zeigen. Diese Fleckschatten werden durch starke zelluläre Proliferation in den Alveolarsepten mit Granulombildungen hervorgerufen (102). Dabei finden sich dann auch fibrosierende Prozesse, die zu streifig-wabigen Strukturen führen. Im Spätstadium unterscheidet sich die exogen-allergische Alveolitis oft nicht von einer fibrosierenden Alveolitis: bei beiden kann es bei Zunahme der Fibrosierung zur sogenannten Honigwabenlunge mit kleinen zystischen Veränderungen zwischen 3 und 5 mm Durchmesser kommen (114).

2.2. Eigene immunologische Untersuchungen auf präzipitierende Antikörper und Immunglobulintiter bei Patienten mit bekannter Typ I - Allergie

2.2.1. Auswahl der Patienten

PEPYS postulierte schon 1973 (67), daß möglicherweise eine anaphylaktische Reaktion die später auftretende Arthus-Reaktion erst induzieren könnte. Einen Hinweis darauf findet man, wie an anderer Stelle dieser bereits aufgezeigt, bei Intrakutantestungen bei Patienten mit Taubenzüchterlunge, wo in 4 von 5 Fällen zunächst eine Sofortreaktion auftritt, der erst nach einer Latenz von mehreren Stunden eine Typ III - Reaktion folgt. Demzufolge wäre es auch denkbar, daß verschiedene Reaktionstypen nicht nur parallel zueinander auftreten können, sondern daß eine Typ I - Reaktion einer Typ III - Reaktion unter Umständen um Jahre oder Monate vorausgeht.

In dieser Arbeit wurde daher der Fragestellung nachgegangen, ob bei Patienten mit bekannter Typ I - Allergie der Nachweis präzipitierender Antikörper bzw. der Nachweis einer IgG- und IgM-Erhöhung gelingt, ohne daß klinische Symptome bereits auf eine manifeste Typ III - Allergie schließen ließen.

Dazu wurden in einer Feldstudie die Seren von 27 Patienten untersucht, die zunächst anhand von Krankenakten aus der Poliklinik P - Med 300 des Klinikum Steglitz angeschrieben wurden. Jedem Patienten wurde ein Allergie-Anamnesebogen zugesandt, der nach eigenem Wissen sorgfältig auszufüllen war. Die Auswertung dieses Fragebogens erfolgte im Rahmen einer weiteren Dissertation. Zu einem vereinbarten Termin in die medizinische Poliklinik kamen schließlich 37 Patienten zur Blutentnahme. Dabei konnten auch etwaige Unklarheiten in der Beantwortung des Fragebogens geklärt werden.

Von den 37 Patienten waren 16 männlich und 21 weiblich; der jüngste Patient war 10 Jahre alt, die älteste Patientin 67 Jahre. Das Durchschnittsalter lag bei 36,6 Jahren. Bei der Auswertung der Allergie-Anamnesebögen fällt auf, daß 34 Patienten ständigen Kontakt mit Tieren haben, davon allein 32 Patienten mit Vögeln (Wellensittichen, Kanarienvögel, Papageien, Tauben).

11 Patienten gaben hauptsächlich asthmatoide Beschwerden an, 13 Patienten litten vorwiegend an einer allergischen Rhinitis und weitere 13 Patienten hatten Beschwerden sowohl asthmatoider als auch rhinitischer Natur.

Bei 14 Patienten war eine positive Familienanamnese zu erheben, 12 Patienten hatten bereits eine spezifische Desensibilisierungstherapie durchführen lassen.

Tabelle 1 Übersicht über das Probandengut, das den nachfolgenden Untersuchungen zugrunde lag

Lfd. Nr.	Patient	Alter	Geschlecht	Beschwerden		Tier-	pos. FA
				asthm.rhinit. kont.			
1	H. G.	10 J.	m.	+	-	Hund	ja
2	W. S.	67 J.	w.	+	-	Vogel	nein
3	J. R.	37 J.	m.	-	+	Vogel	ja
4	C. M.	18 J.	m.	-	+	Vogel	ja
5	C. E.	48 J.	w.	+	-	Vogel	nein
6	H. J.	47 J.	w.	+	+	Vogel	nein
7	J. W.	37 J.	w.	-	+	Vogel	ja
8	B. J.	35 J.	w.	+	-	Vogel	ja
9	K. H.	36 J.	w.	-	+	Vogel	ja
10	D. M.	30 J.	m.	+	-	Vogel	nein
11	R. J.	44 J.	w.	+	+	Vogel	nein
12	G. R.	46 J.	w.	+	+	Vogel	nein
13	D. B.	35 J.	m.	+	+	Vogel	nein
14	W. K.	66 J.	m.	-	+	Vogel	ja
15	C. H.	45 J.	w.	+	-	Vogel	nein
16	V. A.	16 J.	m.	+	+	Katze	ja
17	M. G.	30 J.	w.	+	-	Vogel	nein
18	M. E.	28 J.	w.	+	-	nein	nein
19	U. M.	43 J.	w.	-	+	Vogel	nein
20	E. N.	46 J.	m.	-	+	Vogel	nein
21	E. S.	41 J.	w.	-	+	Vogel	nein
22	B. R.	29 J.	w.	-	+	Vogel	ja
23	B. W.	32 J.	w.	-	+	nein	nein
24	J. A.	61 J.	w.	+	+	Vogel	nein
25	C. L.	43 J.	w.	+	+	Vogel	nein
26	E. K.	47 J.	w.	+	+	Vogel	ja

Tabelle 1 Übersicht über das Probandengut, das den nachfolgenden Untersuchungen zugrunde lag

Lfd. Nr.	Patient	Alter	Geschlecht	Beschwerden		Tier-	pos. FA
				asthm.	rhinit.	kont.	

27	H. F.	32 J.	w.	-	+	Vogel	nein
28	F. L.	27 J.	m.	+	+	Vogel	nein
29	P. P.	15 J.	w.	-	+	Vogel	nein
30	A. H.	15 J.	m.	+	+	Vogel	ja
31	G. M.	54 J.	m.	+	-	Vogel	ja
32	F. L.	12 J.	m.	+	+	Vogel	ja
33	H. B.	49 J.	m.	+	-	nein	nein
34	A. D.	28 J.	w.	+	+	Vogel	ja
35	W. K.	33 J.	m.	+	-	Vogel	nein
36	G. P.	39 J.	m.	-	+	Vogel	nein
37	B. K.	36 J.	m.	+	+	Vogel	nein

2.2.2. Quantitativer IgG - und IgM - Nachweis

2.2.2.1. Methodik

Die einfache radiale Immundiffusion ermöglicht es, die Immunglobuline als quantitative meßbare Parameter einer humoralen Immunabwehr zu bestimmen. Das Verfahren geht auf Ausführungen von MANCINI u. a. (51) zurück und beruht auf allgemeinen Prinzipien der Immunologie:

Auf einer mit Agarosegel beschichteten Platte wird gleichmäßig ein Antiserum bekannter Konzentration verteilt (in diesem Fall ein γ -Ketten-spezifisches Anti-Human-IgM-Serum, das durch Immunisierung bestimmter Tiere mit Human-IgM gewonnen wurde).

In die Agarose werden ringförmig angeordnete, runde Löcher eingestantzt, die als Auftragsstelle für die unterschiedlich konzentrierten Lösungen des Antigens dienen.

Dabei gelten folgende immunologischen Überlegungen (74):

1. Das aufgetragene Antigen diffundiert radial zweidimensional in die umliegende Agarosegelschicht.
2. Diese enthält die korrespondierenden monovalenten Antikörper im Überschuß. Es kommt zu Präzipitationen, die sich aber zunächst im Überschuß des nachdiffundierenden Antigens wieder lösen. Schließlich kommt es bei ausgewogenen Mengenverhältnissen zur Ausbildung einer bleibenden Präzipitationslinie, da kein überschüssiges Antigen aus dem Auftragsloch mehr nachdiffundiert (Endpunktdiffusion).
3. Diesen Bereich bezeichnet man als Äquivalenzzone, d. h., infolge eines ausgewogenen Antigen-Antikörper-

Verhältnisses kommt es zu netzwerkartigen Immunkomplexen, die mit dem bloßen Auge mehr oder minder deutlich als Präzipitationslinie sichtbar werden. Dabei wird der Durchmesser des gebildeten Präzipitationsringes umso größer, je mehr Antigen ursprünglich vorhanden war.

MANCINI kam bei seinen Untersuchungen zu folgenden Ergebnissen (51):

1. Nur zu Beginn ist die Größe des Präzipitationsringes eine Funktion der Zeit. In der Frühperiode der Diffusion wächst dabei der Präzipitationsring ungefähr proportional zur Quadratwurzel der Zeit, ähnlich der einfachen linearen Diffusion nach OUDIN. Nach der Initialperiode schnellen Wachstums nimmt die Größenzunahme des Präzipitationsringes jedoch ab. Diese Wachstumskurve findet sich bei allen Antigen-Antikörper-Systemen, lediglich der Zeitpunkt bis zum Erreichen des Endpunktes zeigt bei den einzelnen Systemen markante Unterschiede.
2. Zwischen der Antigenkonzentration und der Endgröße des Präzipitationsringes besteht eine feste Relation. Aus der linearen Relation zwischen der Antigenkonzentration und der Fläche des Präzipitationsringes am Ende der Diffusion ergibt sich die empirische Gleichung:

$$S = S_0 + K \quad QAG$$

wobei S = Endgröße des Präzipitationsringes (R^2)

QAG = Antigenmenge in mg

K = Steigung der Geraden (der Antiserumkonzentration im Gel umgekehrt proportional)

S_0 = Erlangung durch Extrapolation der Kurve auf eine Konzentration von Null.

3. Zwischen der Konzentration des Antiserums, der Größe des Antigen-Auftragsloches und dem Enddurchmesser des Präzipitationsringes besteht eine feste Relation.

2.2.2.2. Materialien

2.2.2.2.1. Patientenseren

Jedem Patienten wurde 20 ml venöses Blut entnommen, das mit Natriumcitrat versetzt und in spezifische Zentrifugenröhrchen gefüllt wurde. Anschließend wurden die Proben zentrifugiert. Der Überstand wurde mittels EPPENDORF Pipetten abgesaugt und in eigens hierfür vorgesehene Plastikkappen à 2 ml bei -18° Celsius tiefgefroren. Zur Verwendung konnten die gekennzeichneten Proben bei Zimmertemperatur wieder aufgetaut werden.

2.2.2.2.2. Kontrollseren

Die Kontrollseren wurden uns freundlicherweise vom Personalarzt des Klinikum Steglitz zur Verfügung gestellt. Dabei handelt es sich um venöses Blut von routinemäßig untersuchten Mitarbeitern der Klinik. Das Blut wurde in gleicher Weise behandelt wie die Patientenseren.

2.2.2.2.3. Agar-Diffusionsplatten

Für die quantitative Bestimmung der Immunglobuline im Serum wurden Immundiffusionsplatten mit einem Meßbereich von 34 - 430 mg/100 ml für IgM und 16 - 200 mg/100 ml für IgG verwendet.

Die verwendeten Immundiffusionsplatten sind mit einer 1,5 mm hohen Agargelschicht bedeckt und enthalten in dieser Agarschicht ein μ -Ketten-spezifisches Anti-Human IgM - bzw. IgG - Serum, das durch Natriumazid und Natriumtimerfonat konserviert wurde.

Jede Platte enthält 12 vorgestanzte Auftragsstellen, die kreisförmig angeordnet sind. In jedes Auftragsloch werden mittels eines geeichten Partigen^R - Dispensers 5 μ l des zu untersuchenden Serums eingefüllt.

2.2.2.2.4. Ausführung

Vor Verwendung wurden die bei + 4 bis + 6 Grad Celcius gelagerten Immundiffusionsplatten 10 Minuten bei Raumtemperatur geöffnet stengelassen, um eventueller Feuchtigkeitskondensation zu begegnen. Die zu untersuchenden Seren wurden bei Zimmertemperatur aufgetaut.

Anschließend wurden die Auftragslöcher der Immundiffusionsplatte mit jeweils 5 μ l Serum mit Hilfe des Dispensers beschickt. Dabei wurden die Löcher 1 bis 3 jeder Platte mit IgM - bzw. IgG Standard-Humanserum gefüllt. Bei den Standard-Humanseren handelt es sich um eine Kombination unterschiedlicher Lösungen, deren Immunglobulinkonzentration bekannt ist. Die verwendeten Standardseren wurden vom Hersteller mit dem internationalen Referenzserum 67/86 der WHO geeicht. Dabei entspricht 1 mg IgG = 11,5 I.E. IgG, 1 mg IgM = 115,0 I.E. IgM. Diese Referenzseren dienen zur Erstellung von Bezugskurven, auf die weiter unten noch eingegangen wird.

Loch 4 wurde zusätzlich mit einem stabilisierten Standard-Humanserum gefüllt, dessen Immunglobulinkonzentrationen ebenfalls bekannt waren. Dieses Serum eignet sich als Richtigkeitskontroll-

probe, anhand der die Qualität der jeweiligen Diffusionsplatte und die Genauigkeit der Testdurchführung geprüft werden kann. Liegt der für dieses Kontrollserum ermittelte Wert innerhalb des in der Packungsbeilage angegebenen Vertrauensbereiches, so sind größere Fehler ausgeschlossen.

Die Löcher 5 bis 12 jeder Platte sind schließlich für die Beschickung mit den jeweils zu untersuchenden Patienten- bzw. Kontrollseren vorgesehen. Dabei mußte beachtet werden, daß zur Bestimmung des IgG - Titors das Patienten- bzw. das Kontrollserum jeweils im Verhältnis 1 : 10 verdünnt werden mußte, da die IgG - Konzentrationen der zu untersuchenden Proben größer als die obere Grenze des Meßbereiches der benutzen Immundiffusionsplatten waren.

Die so gefüllten Diffusionsplatten wurden für eine Minstdiffusion von 80 Stunden auf waagerechter Unterlage bei Zimmertemperatur gelagert. In dieser Zeit diffundiert das Serum radial in den Agargel und bildet mit dem spezifischen homologen Antiserum einen Präzipitatzylinder, dessen kreisförmige Grundfläche direkt proportional der Menge des Antikörpers im Serum ist (vergleiche Abschnitt 2.2.2.1.).

Überschritten nach dieser Zeit die Durchmesser der Präzipitationsringe 7,2 mm, wurde der Endpunkt nach jeweils 24 Stunden erneut kontrolliert, bis er konstant blieb. Der jeweilige Durchmesser des nach Beendigung der Diffusionszeit entstandenen Präzipitationsringes ermittelten wir mit Hilfe eines hierfür vorgesehenen Meßprojektors, der die Betrachtung eines Präzipitationszylinders in vierfacher Vergrößerung erlaubt.

Die erhaltenen Werte wurden quadriert und in einem Koordinatensystem eingetragen. Dabei wird auf der Ordinate der Wert, auf der Abszisse die zugehörige Konzentration eingetragen. Die für die Standardseren erhaltenen Werte ergeben eine Gerade,

an der die Konzentrationen der übrigen untersuchten Proben abgelesen werden können.

Wir erstellten für jede Immundiffusionsplatte eine gesonderte Bezugskurve, um sicherzugehen, daß das Meßergebnis nicht durch unterschiedliches Plattenalter bzw. unterschiedlichen Lagerungsbedingungen verfälscht wurde (siehe Anhang Tabellen 6 - 25)

2.2.2.2.5. Ergebnisse

In den Tabellen 2 und 3 sind die Einzelbefunde der quantitativen IgG - Bestimmung im Patienten- und Kontrollserum wiedergegeben. Dabei wurden die Konzentrationen in (mg%) ausgedrückt. Der Medianwert beider Serengruppen wurde gesondert hervorgehoben.

Sowohl im Patienten- als auch im Kontrollserum fallen die großen Unterschiede der Einzelwerte auf. Der obere Normbereich von 1800 mg% wird jedoch nur von einem Serum der Kontrollgruppe überschritten.

Überhaupt fällt auf, daß das Niveau der Kontrollseren-Werte deutlich über dem der Patientenseren liegt. Dies wird besonders veranschaulicht in Abbildung 3, in der die Einzelwerte beider Gruppen graphisch in ein Diagramm zusammengefaßt werden.

Tabelle 2 :

Quantitative IgG - Bestimmung im Patientenserum

lfd. Nummer	Patientennummer	IgG (mg%)
1	30	640
2	3	670
3	37	690
4	32	710
5	8	720
6	29	770
7	16	790
8	18	830
9	28	880
10	35	890
11	11	900
12	27	920
13	1	930
14	6	930
15	14	950
16	17	960
17	21	970
18	23	990
19	31	1000
20	9	1010
21	20	1020
22	25	1020
23	5	1030
24	24	1030
25	12	1030
26	34	1040
27	33	1050
28	15	1060
29	36	1100
30	13	1160
31	26	1160
32	2	1190
33	7	1220
34	22	1250
35	10	1290
36	19	1320
37	4	1780

Tabelle 3 :

Quantitative IgG - Bestimmung im Kontrollserum

1fd. Nummer	Kontrollnummer	IgG (mg%)
1	24	660
2	35	800
3	17	940
4	32	990
5	10	1040
6	15	1050
7	25	1070
8	26	1070
9	12	1070
10	16	1090
11	33	1090
12	34	1120
13	1	1130
14	6	1130
15	23	1130
16	22	1140
17	9	1160
18	28	1160
19	37	1160
20	21	1180
21	36	1180
22	20	1220
23	5	1240
24	8	1240
25	13	1250
26	38	1260
27	11	1290
28	7	1300
29	31	1330
30	29	1350
31	39	1350
32	3	1430
33	30	1480
34	18	1530
35	14	1740
36	27	1740
37	19	1770
38	4	1790
39	2	2100

Ig G (mg%)

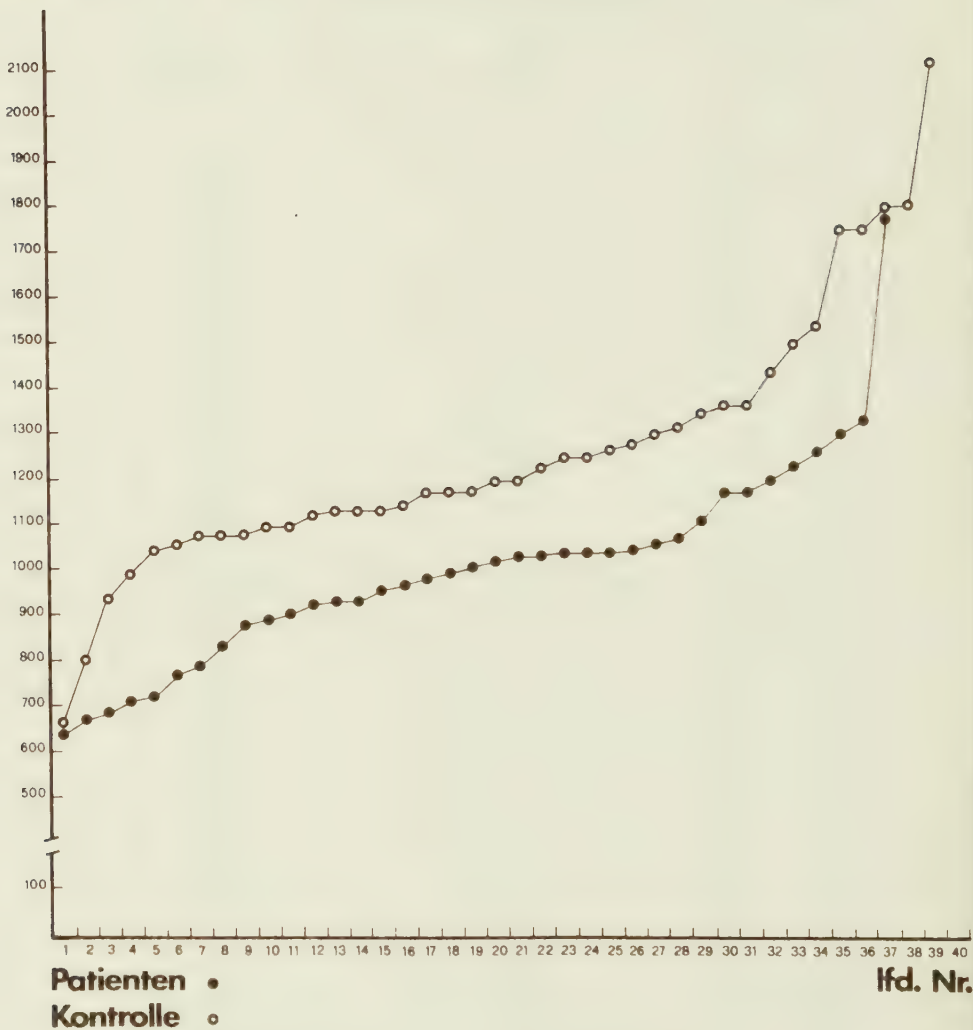


Abbildung 3

Die Tabellen 4 und 5 weisen die Einzelbefunde der quantitativen IgM - Bestimmung im Patienten- und Kontrollserum auf. Auch hier wurden die Konzentrationen in (mg%) wiedergegeben und der Medianwert gesondert hervorgehoben.

Auch hier fällt die große Schwankung der Einzelwerte in beiden Gruppen auf. Während alle Werte der Patientenseren noch im Normbereich liegen (Männer bis 250 mg%, Frauen bis 280 mg%), wird dieser von 7 Kontrollseren überschritten.

Die Abbildung 4 zeigt auch hier, daß das Niveau der Werte der Kontrollseren deutlich über dem der Patientenseren liegt.

Tabelle 4 :

Quantitative IgM - Bestimmung im Patientenserum

lfd. Nummer	Patientennummer	IgM (mg%)
1	31	47
2	36	52
3	24	55
4	11	78
5	34	80
6	3	89
7	1	95
8	9	97
9	12	97
10	17	100
11	16	103
12	27	112
13	10	115
14	14	115
15	22	120
16	32	123
17	33	125
18	7	130
19	2	130
20	20	133
21	28	143
22	25	150
23	6	152
24	8	152
25	37	152
26	18	155
27	30	170
28	19	177
29	21	177
30	26	180
31	23	185
32	15	192
33	13	210
34	29	210
35	5	220
36	35	227
37	4	230

Tabelle 5 :

Quantitative IgM - Bestimmung im Kontrollserum

lfd. Nummer	Kontrollnummer	IgM (mg%)
1	35	62
2	21	72
3	39	97
4	26	107
5	10	110
6	16	110
7	37	123
8	3	135
9	9	146
10	12	146
11	29	150
12	28	155
13	30	155
14	33	155
15	22	160
16	17	162
17	23	170
18	13	175
19	7	185
20	20	185
21	15	190
22	34	192
23	24	193
24	25	215
25	1	222
26	6	222
27	2	230
28	27	235
29	38	240
30	14	242
31	4	257
32	19	257
33	36	260
34	32	267
35	11	272
36	18	323
37	5	337
38	8	365
39	31	500

Ig M (mg %)

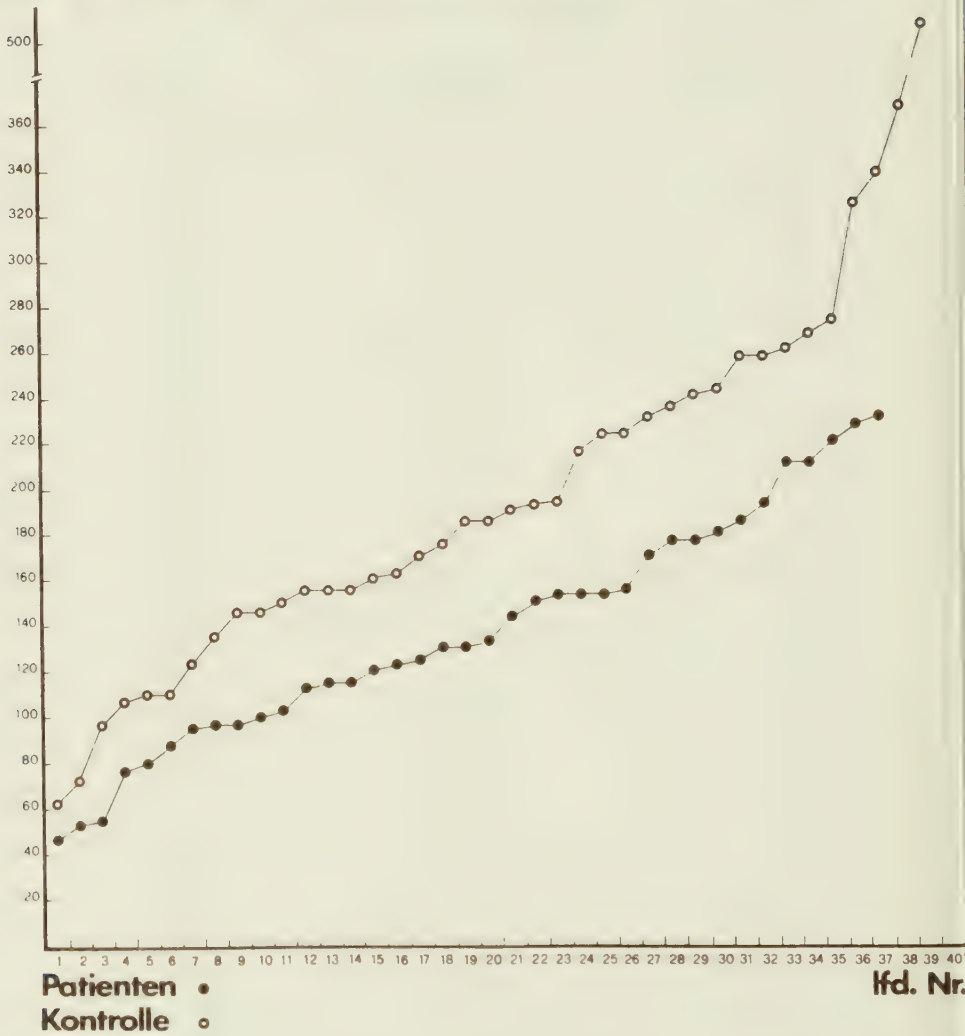
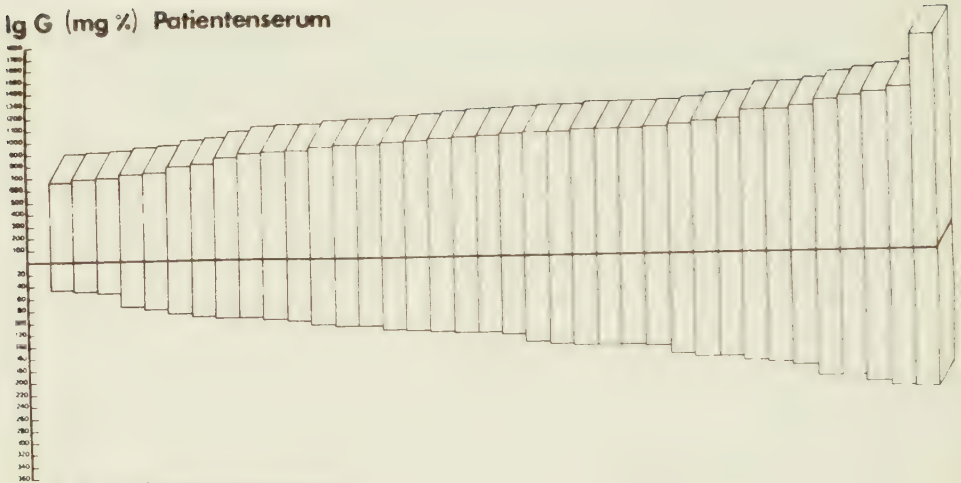


Abbildung 4

Die insgesamt höheren Konzentrationen für IgG und IgM im Kontrollserum werden nochmals deutlich, wenn man die Patienten- und Kontrollseren in Blockdiagrammen miteinander vergleicht (Abbildung 5).

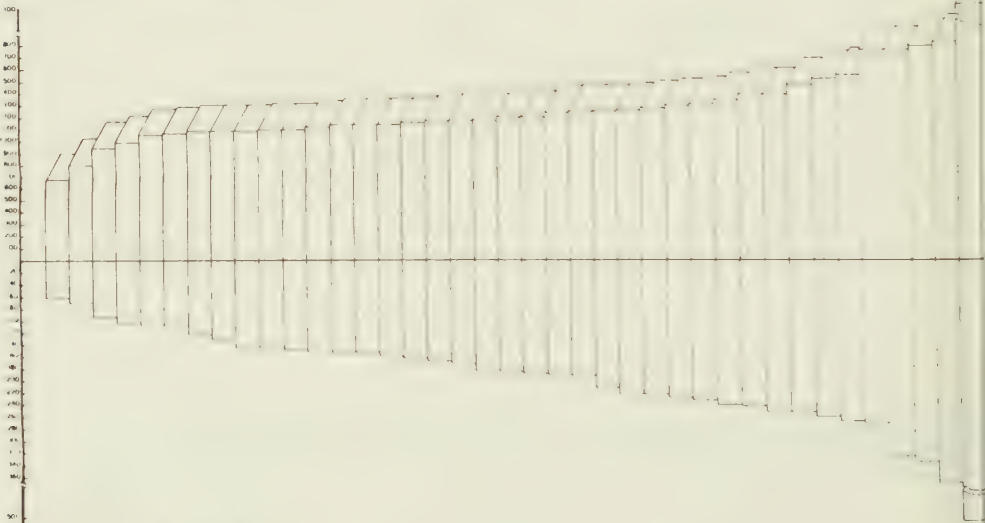
Die Abbildungen 6 und 7 schließlich zeigen, daß keine Korrelation zwischen der Höhe der IgG - Konzentration und der Höhe der IgM - Konzentration in den Seren der einzelnen Individuen besteht. Diese Aussage läßt sich sowohl für die Patienten- als auch für die Kontrollgruppe treffen.

Ig G (mg %) Patientenserum



Ig M (mg %) Patientenserum

Ig G (mg %) Kontrollserum



Ig M (mg %) Kontrollserum

Abbildung 5

Ig G (mg %) Patientenserum



Abbildung 6

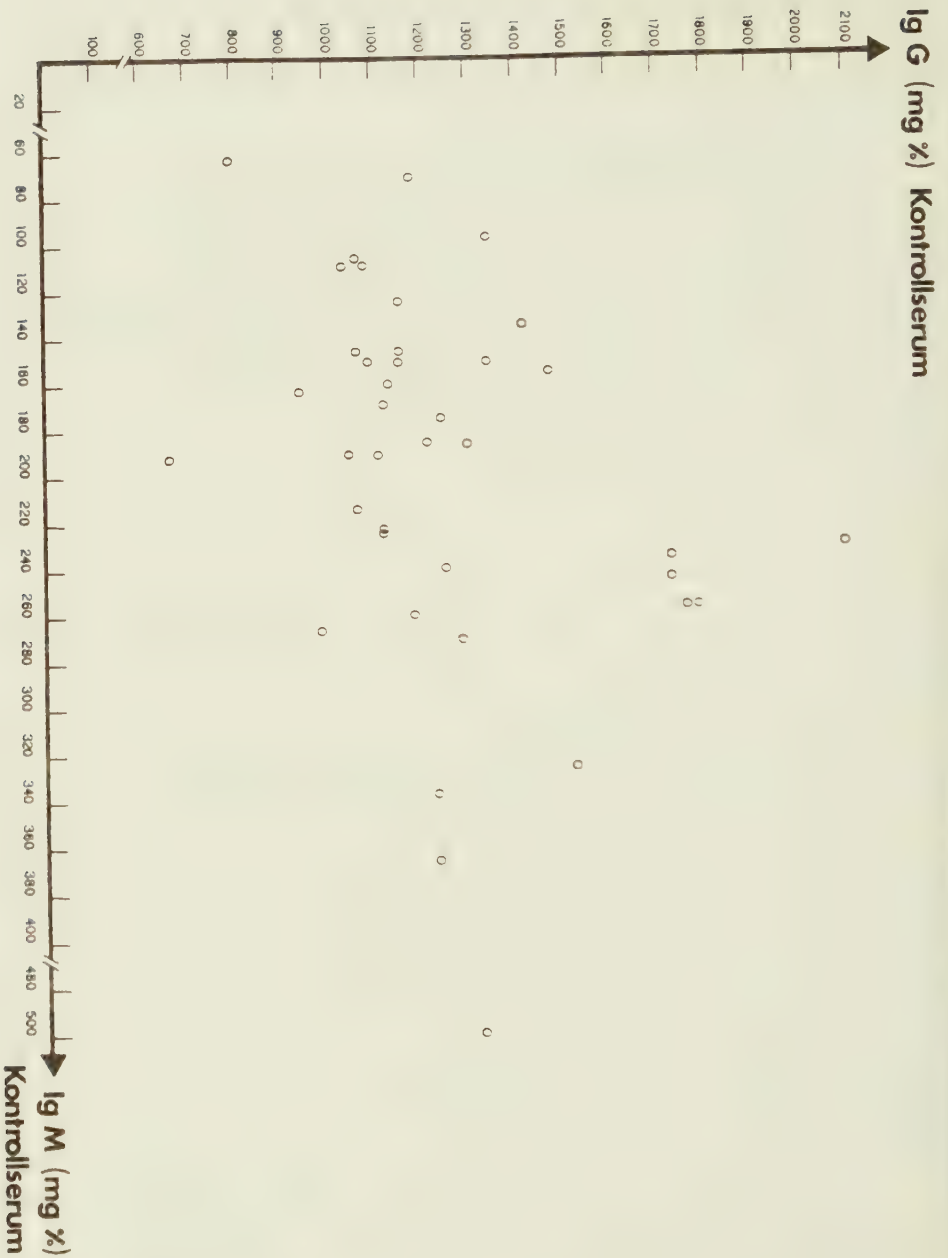


Abbildung 7

2.2.3. Nachweis präzipitierender Antikörper gegen verschiedene Antigene

2.2.3.1. Methodik

Immunologische Nachweismethoden haben nach SCHEIFFARTH et al. im wesentlichen zwei Aufgaben zu erfüllen (91): Zum einen den Nachweis von Antigenen, gegen die von einem Organismus Antikörper ausgebildet wurden, zum anderen den Nachweis von Antikörpern, die als Ursache einer immunologischen Reaktion im Organismus anzutreffen sind. Das Prinzip des Nachweises präzipitierender Antikörper beruht auf dem Kontakt zwischen spezifischen Antikörpern und den entsprechenden Antigenen, wobei es zur Ausbildung eines direkt sichtbaren Niederschlages, dem Präzipitat, kommt. Um diese präzipitierenden Antigen-Antikörper-Komplexe nachweisen zu können, sind quantitative und qualitative Methoden entwickelt worden.

Die von uns angewendete zweidimensionale Immundiffusion im festen Medium geht auf Arbeiten von OUCHTERLONY zurück (60). Dabei diffundieren Antigen und Antikörper aus zwei getrennten Auftragslöchern in einer Agargelschicht aufeinander zu. Präzipitationslinien bilden sich dort aus, wo Antigen und homologes Antiserum in optimalen Proportionen aufeinander treffen (45). Die Lage der Präzipitationslinie hängt dabei von der relativen Konzentration der beiden Reaktionspartner ab.

2.2.3.2. Materialien

2.2.3.2.1. Patientenseren

Zum Nachweis präzipitierender Antikörper verwendeten wir die gleichen Patientenseren wie beim Nachweis der Immunglobuline

Dabei waren die Seren bis zur Verwendung bei - 18 Grad Celcius tiefgefroren und bei der Ausführung bei Zimmertemperatur aufgetaut worden.

2.2.3.2.2. Kontrollseren

Auch hier griffen wir auf die tiefgefrorenen Seren zurück, die uns der Personalarzt des Klinikum Steglitz zur Verfügung gestellt hatte. Die Seren wurden in gleicher Weise behandelt, wie unter 2.2.2.2.1. beschrieben.

2.2.3.2.3. Agar-Diffusions-Platten

Bei der Herstellung dieser Platten hielten wir uns an die Ausführungsrichtlinien der Firma HAL. Dazu benötigten wir zunächst 50 x 50 mm² große Objektträger, die mit einer auf 100 Grad Celcius erwärmten, dickflüssigen Agar Noble - Lösung ausgegossen wurden. Pro Platte wurden etwa 3,3 ml Agarlösung aufgetragen, so daß die Schichtdicke 1 mm betrug. Anschließend wurde die Agarlösung bei Raumtemperatur abgekühlt.

Nachdem sich die Agarschicht abgesetzt hatte, wurden Löcher in das Gel gestanzt. Dabei verwendeten wir eine selbstgefertigte Stanze mit einem Zentrumsloch von 10 mm Durchmesser und sechs konzentrisch gelegenen Löchern mit einem Durchmesser von 4 mm. Der Abstand von Lochrand zu Lochrand betrug 7 mm. Mit Hilfe einer Wasserstrahlpumpe konnte das Gel durch Absaugen aus den Stanzlöchern entfernt werden. Dabei war darauf zu achten, daß die Gelschicht an den Schnittflächen fest am Objektträger haftete, um ein Fließen des Serums oder der Antigenlösung zwischen Gel und Träger zu verhindern. Die hergestellten Agargel-Diffu-

sions-Platten waren danach gebrauchsfertig.

2.2.3.2.4. Antigenextrakte

Wir verwendeten für unsere Untersuchung Precipithal^R - Antigene der Firma HAL. Dabei handelt es sich um spezifische Antigene zur serologischen Bestimmung präzipitierender Antikörper, die in lyophilisierter Form zunächst mittels Barbiturpuffer pH 8,4 gelöst werden müssen, bevor sie zur Anwendung kommen. Insgesamt untersuchten wir die Seren auf präzipitierende Antikörper gegenüber 5 spezifischen Antigenen, nämlich *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Mikropolispora faeni*, Heu und Taubenkot. Nachstehend soll näher auf die verwendeten Antigene eingegangen werden.

2.2.3.2.4. Antigenextrakte

2.2.3.2.4.1. *Aspergillus fumigatus*

Beim *Aspergillus fumigatus* handelt es sich um einen ubiquitär vorkommenden Schimmelpilz, der sich besonders im feucht-warmen Milieu vermehrt. In der Literatur wird von verschiedenen Autoren darauf hingewiesen, daß es nach wiederholter Inhalation von *Aspergillus fumigatus* zu einer exogen-allergischen Alveolitis kommen kann (63, 66, 117). Dabei wird vor allem die Malzarbeiterlunge, bei der eine Exposition gegenüber schimmliger Gerste oder Malz vorliegt, auf eine Kontamination des Getreides mit *Aspergillus fumigatus* zurückgeführt (103). Es ist jedoch bekannt, daß dieser Pilz auch in Klimaanlage anzutreffen ist, so daß es durchaus sinnvoll erscheint, auch bei einer Großstadtbevölkerung eine Untersuchung zum Nachweis präzipitierender Antikör-

per gegen *Aspergillus fumigatus* vorzunehmen.

Mehrere Autoren betonen in der Literatur, daß sich die allergische Aspergillose bevorzugt bei solchen Patienten entwickelt, die schon längere Zeit an Bronchialasthma leiden (32, 53, 71). Aus diesem Grunde empfehlen RHADA et al. (75) bei allen Patienten mit Bronchialasthma Hauttestungen auf *Aspergillus fumigatus* vorzunehmen sowie das Sputum auf *Aspergillus fumigatus* zu untersuchen. Im positiven Falle empfehlen sie den Nachweis präzipitierender Antikörper gegen *Aspergillus fumigatus*. Dabei ist von Bedeutung, daß präzipitierende Antikörper gegen *Aspergillus fumigatus* auch bei Patienten nachgewiesen werden konnten, die zwar exponiert waren, aber keinerlei Symptome aufwiesen (117).

Für unsere Untersuchung verwendeten wir einen fertigen Antigen-Extrakt der Firma HAL. Dabei handelte es sich um einen gereinigten, standardisierten Extrakt, der die Qualitätskriterien erfüllte, die für einen spezifischen diagnostischen Test gestellt werden müssen (48, 85).

2.2.3.2.4.2. *Mikropolispora faeni*

Mikropolispora faeni gehört zu den thermophilen Aktinomyceten, von denen bislang sechs bekannt sind, die eine exogen-allergische Alveolitis verursachen können (13, 107).

Die thermophilen Aktinomyceten wachsen besonders bei Temperaturen zwischen 35 und 65 Grad Celsius. Sie bilden ein verzweigtes Pilzgeflecht von ca. 1 m Durchmesser und können bei entsprechender Luftbewegung verteilt und inhaliert werden.

Ein Grund für die große pathogene Potenz von *M. faeni* im Ver-

gleich zu anderen Aktinomyceten scheint die Tatsache zu sein, daß menschliche Alveolarmakrophagen mit ihnen nicht gut reagieren können (66).

M. faeni ist besonders als Verursacher der Farmerlunge in der Literatur bekannt geworden (103). Auch anhand von Tiermodellen konnten verschiedene Autoren eine exogen-allergische Alveolitis nachvollziehen, die durch *M. faeni* verursacht wurde (88, 116). SCHÄLLIBAUM et al. führten zum Beispiel den Tieren per Intubation geringe Mengen von Enzym 1, einer isolierten Esterase aus *M. faeni* zu. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß dieses Enzym eine wichtige Rolle in der Pathogenese der exogen-allergischen Alveolitis spielt (88). Auch eine andere Untersuchung bestätigt die hohe immunologische Potenz dieses Enzyms (3).

EDWARDS setzte sich in seinen Untersuchungen ausführlich mit den einzelnen Antigenkomponenten von *M. faeni* auseinander (19). Dabei zeigte er auf, daß sieben verschiedene Stämme von *M. faeni* aus verschiedenen Ländern immer identische Antigenmuster zeigten (21, 20). Bei der Isolation von *M. faeni* fand EDWARDS vier Hauptantigene, die er nach ihrer elektrophoretischen Aktivität einteilte. Mit Alkohol, Trichloressigsäure (TCA), Diäthylaminoäthylzellulose (DEAE) und Sephadex reinigte er einige Antigene von *M. faeni* und ordnete ihnen folgende Funktionen zu (19):

- Antigen 1 ist vergesellschaftet mit dem Pilzwall oder dem Sporenüberzug von *M. faeni*.
- Antigen 2 und 3 haben wahrscheinlich enzymatische Aktivität. Dabei wird dem Antigen 2 Chymotrypsinaktivität zugesprochen. Dies berichten auch WALBAUM et al. (109), die darüber hinaus die Vermutung äußerten, daß die Patienten mit Farmerlunge Präzipitine gegen dieses spezielle Enzym besitzen.

ROBERTS (79) fraktionierte zwei Antigene aus der Gruppe der

thermophilen Aktinomyceten, die proteolytische Enzyme enthalten. Dies ist insofern interessant, weil die proteolytischen Enzyme in der Lage sind, Komplement zu aktivieren und somit einen entzündlichen Prozeß zu initiieren (79).

2.2.3.2.4.3. *Candida albicans*

Candida albicans ist ein sehr weit verbreiteter Organismus, der zur Gattung der Sproßpilze gehört. Eine Infektion mit diesem Organismus kann ein sehr großes Spektrum von Erkrankungen verursachen, von einer lokalen Entzündung bis hin zu schweren fulminant verlaufenden Erkrankungen (17).

In der früheren Literatur wurde *Candida albicans* als kausaler Faktor der Farmerlunge angesehen (24), was aufgrund neuerer Erkenntnisse korrigiert werden mußte. Bereits 1950 exponierte ZETTERGREN Kaninchen mit *Candida albicans*-haltigem Staub und erzeugte in diesen Tieren histiocytäre Lungengranulome (118).

Auch heute wird die Rolle von *Candida albicans* im Hinblick auf die exogen-allergische Alveolitis diskutiert. So fanden PEPYS et al. nach intracutaner Injektion von *Candida albicans* - Extrakten sowohl Typ I - als auch Typ III - Reaktionen (69). Dabei scheint jedoch die spezifische IgE - Antikörperantwort im Vordergrund zu stehen, wie EDGE et al. nachweisen konnten (17).

2.2.3.2.4.4. Heu

Heu als Quelle von Antigenen, die zu einer exogen-allergischen Alveolitis führen können, wurde erstmals 1961 von PEPYS et al. beschrieben (72). Er wies präzipitierende Antikörper gegen mo-

driges Heu bei Patienten mit Farmerlunge nach. Anhand von Inhalationstesten wies PEPYS nach, daß nur mit modrigem Heu die klinische Symptomatik einer exogen-allergischen Alveolitis reproduziert werden konnte, nicht jedoch mit normalem trockenem Heu (72).

Auch PARISH et al. (61) wiesen anhand von Tierexperimenten die antigene Potenz von modrigem Heu nach. Bei Meerschweinchen erzeugten sie durch Inhalationsteste anaphylaktoide Reaktionen, denen in einigen Fällen granulomatöse Lungenveränderungen und der Nachweis präzipitierender Antikörper folgten. Bei Kaninchen konnte PARISH per Inhalationsteste die klinische Symptomatik einer Typ III - Reaktion erzeugen (61).

GREGORY und BRUCE (39) untersuchten die Mikroflora von Heu. Sie präparierten das Heu experimentell unter den verschiedensten Bedingungen und ließen rohes Heu mit Hilfe der Doppeldiffusionstechnik gegen Seren von Patienten mit Farmerlunge diffundieren, wobei sich in einigen Fällen Präzipitate ausbildeten.

2.2.3.2.4.5. Taubenkot

In der Literatur gibt es verschiedene Hinweise, daß die auslösenden Antigene, die die Vogelhalterlunge verursachen, vorwiegend im Kot der Tiere zu finden sind (9, 37, 94). Vor allem BERRENS et al. haben sich sehr intensiv mit dem Antigenmuster der Taubenzüchterkrankheit auseinandergesetzt (9, 10, 6).

Antigene, die diese Erkrankung auszulösen vermögen, lassen sich in alten Taubenkotextrakten, frischen Taubenkotextrakten, im Taubenserum, im Taubenplasma, in Taubenfedern und im Taubenfutter nachweisen. Dabei sind die Taubenkotextrakte (PDE) nach FREDERIKS et al. (34) definiert als diejenigen Komponenten im Taubenschlag,

die löslich und nicht dialysierbar sind. Es handelt sich also um eine heterogene unselektive Antigenmischung, die etwa 6 % des trockenen organischen Staubes im Verschlag repräsentiert und dabei ca. 90 % des organischen Materials enthält (34).

Das Problem der Verwendung dieser heterogenen Antigenmischung liegt darin, daß wegen der Inhomogenität der Antigene detaillierte quantitative immunologische Studien nicht exakt ausgeführt werden können. So ist zum Beispiel bekannt, daß ungereinigte wässrige Extrakte von frischen oder alten Taubenexkreten in der Lage sind, via Doppeldiffusionsmethode jedes menschliche Serum zu präzipitieren (6). BERRENS et al. (7) kommen daher zu dem Schluß, daß unfractionierte Antigenextrakte aus alten oder frischen Taubenexkrementen ungeeignet sind, mit Hilfe der Doppeldiffusionsmethode zur Diagnostik der Taubenzüchtung beizutragen. Sie isolierten daher mittels Sephadex-Filtration eine Mischung von Komponenten aus Taubenkotextrakten, die eine spezifische in vitro - Diagnostik der Taubenzüchtung mit Hilfe der Doppeldiffusionsmethode ermöglicht (7). Neben der Immundiffusionsmethode hat BERRENS auch eine Methode entwickelt, die auf autonomer Komplementfixation beruht. Diese hat sich als wertvoll für die Antigenidentifikation erwiesen und ermöglicht ebenfalls eine in vitro - Diagnose der Erkrankung (7).

2.2.3.2.5. Ausführung

Mit Hilfe einer EPPENDORF - Pipette^R wurde das Zentralloch des jeweiligen Objektträgers mit 250 μ l Serum gefüllt. In die peripheren Löcher wurden die spezifischen Antigenlösungen aufgetragen und zwar pro Loch 25 μ l. Wir verwendeten dabei, wie schon beschrieben, Precipithal^R - Antigene der Firma HAL, die in gefriergetrockneter Form zu 30 ml angeboten werden und zunächst

mit 1 ml Barbitalpuffer pH 8,4 aufgelöst werden mußten. Dies ergibt eine Antigenkonzentration von 3 mg/ml.

Die beschichteten Objektträger wurden anschließend für 3 - 5 Tage in einer feuchten Kammer bei 25 Grad Celsius inkubiert. Dabei wurde täglich auf Präzipitationslinien überprüft. Da Präzipitate nicht erkenntlich wurden, färbten wir die Platten anschließend an. Dazu war es notwendig, die Platten zunächst für 24 Stunden mit Natriumcitratlösung zu waschen, um nichtgefällte Proteine und C-reaktives Protein zu entfernen. Anschließend wurden die Platten erneut für 24 Stunden in physiologischer Kochsalzlösung und anschließend für 4 Stunden in destilliertem Wasser gewaschen. Die Waschlösungen wurden mehrmals erneuert.

Nach dem Waschvorgang erfolgte die Gel Trocknung bei Raumtemperatur. Das trockene Agargel wurde dann mit einer Coomassie - Brilliant - Blue - Lösung angefärbt. Bei diesem Vorgang wurden die einzelnen Platten für ca. 10 Minuten in die Lösung eingetaucht. Anschließend wurde mittels einer Entfärbungslösung, bestehend aus Methanol, Eisessig und Aqua dest. entfärbt. Bei diesem Vorgang wird nur das Gel entfärbt, eventuelle Präzipitate bleiben sichtbar.

2.2.3.2.6. Ergebnisse

Bei allen untersuchten Seren konnten keine Präzipitate nachgewiesen werden. Da wir zur serologischen Bestimmung präzipitierender Antikörper spezifische Antigenlösungen verwendeten, läßt dies den Schluß zu, daß keine der untersuchten Personen spezifische präzipitierende Antikörper gegen die getesteten Antigene ausgebildet hatte.

3. Diskussion

Der Nachweis präzipitierender Antikörper im Serum gehört heute zu den diagnostischen Standardverfahren zum Nachweis einer exogen allergischen Alveolitis. Dabei ist jedoch von Bedeutung, daß dieser Nachweis auch bei exponierten, nichterkrankten Personen in vielen Fällen gelingen kann.

So untersuchten CHRISTENSEN et al. (14) 53 Mitglieder eines Taubenzüchtervereins. Diese mußten zunächst einen detaillierten Allergiefragebogen beantworten, anhand dessen 11 Taubenzüchter (21 %) als Symptomträger einer Taubenzüchterlunge eingestuft wurden. Von diesen wiederum hatten 9 (82 %) präzipitierende Serumantikörper gegen Taubenextrakt. Aber auch bei 62 % der nichterkrankten Züchter ließen sich präzipitierende Antikörper im Serum nachweisen.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen MOORE et al. (55). Sie untersuchten im Jahre 1974 jeweils fünf erkrankte und nichterkrankte Taubenzüchter und fanden bei jeweils vier Züchtern (80 %) präzipitierende Serumantikörper.

Die Inzidenz präzipitierender Antikörper im Serum schwankt bei Personen, die an einer Taubenzüchterlunge erkrankt sind, zwischen 64 % und 100 % (22, 5, 55). Demgegenüber liegt die Inzidenz präzipitierender Serumantikörper bei Personen, die lediglich exponiert sind, aber keine Krankheitssymptome aufweisen, zwischen 20 % und 80 % (5, 22, 55).

Dies bedeutet, daß bei der Entstehung der exogen-allergischen Alveolitis offensichtlich noch andere Faktoren eine wesentliche Funktion haben, daß also präzipitierende Antikörper nicht die alleinigen Auslöser dieser Erkrankung sein können. Zwar belegten MOORE und FINK (54), daß im Durchschnitt die präzipitierenden Antikörper - Titer bei erkrankten Taubenzüchtern höher lagen als bei nichterkrankten, dennoch kann der Nachweis zunächst

einmal nur den Beweis einer Exposition erbringen, nicht jedoch die Diagnose sichern (35).

Die Angaben hinsichtlich der Häufigkeit präzipitierender Antikörper im Serum von erkrankten Personen schwanken beträchtlich. Dies liegt zum einen sicherlich an der Tatsache, daß die Taubenzüchterlunge auch bei Personen auftreten kann, bei denen sich keine präzipitierenden Antikörper nachweisen lassen (11, 22); zum anderen aber auch an systematischen Fehlern der einzelnen Untersucher. So nahm zum Beispiel CHRISTENSEN (14) in seiner Untersuchung die Einteilung in erkrankte und nichterkrankte Taubenzüchter nur anhand eines Anamnesefragebogens vor und sicherte dann bei nur 82 % der als erkrankt eingestuften Züchter präzipitierende Antikörper. Zu einer umfassenden Diagnostik gehören jedoch weitere Kriterien, auf die noch näher eingegangen wird.

Aber auch der Nachweis präzipitierender Antikörper bei klinisch gesunden Personen kann methodischen Fehlern unterliegen. So wies zum Beispiel BERRENS (6) nach, daß ungereinigter Taubenexkretextrakt praktisch jedes Serum präzipitieren kann. Er ist daher für die einzelnen Antigenextrakte ein Reinheitsgebot zu fordern, wie es zum Beispiel KAUFMANN (48) aufstellte, damit standardisierte Untersuchungen miteinander verglichen werden können.

Bei unserer Untersuchung verwendeten wir neben einem standardisierten Taubenexkret-Antigenextrakt auch solche von *Micropolispora faeni*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* und Heu. Diese Antigene werden ebenfalls als Verursacher von Erkrankungen angesehen, die dem Formenkreis der exogen allergischen Alveolitis zugeordnet werden. Auch hier gibt es Untersuchungen bezüglich der Inzidenz präzipitierender Antikörper im Serum von erkrankten und nichterkrankten, lediglich exponierten Individuen.

So untersuchten PEPYS und JENKINS (68) im Jahre 1965 insgesamt 205 Personen, die an einer Farmerlunge erkrankt waren. Dabei

fanden sie bei 89 % der Fälle präzipitierende Antikörper. Davon wiederum wiesen 87 % Präzipitine gegenüber *Micropolispora faeni* auf. Dagegen fanden sie bei 28 offensichtlich gesunden Farmern nur in 18 % der Fälle präzipitierende Antikörper gegen *Micropolispora faeni*. SMYTH et al. (98) untersuchten 148 Personen mit bekannter Farmerlunge und fanden bei 105 Personen mit bekannter Farmerlunge präzipitierende Antikörper gegenüber *Micropolispora faeni*.

Diese Ergebnisse weichen nur unwesentlich von den bei Taubenzüchtern erhobenen Werten ab. Von Bedeutung ist jedoch, daß die diagnostischen Kriterien miteinander vergleichbar sind. Diese wurden bereits im vorangehenden Teil dieser Arbeit ausführlich dargestellt, so daß hier nur ein kurzer Überblick erfolgen soll:

Neben der Anamnese und der klinischen Symptomatik sind vor allem der Antikörpernachweis und der Inhalations-Provokationstest von Bedeutung. Dabei dient der Antikörpernachweis als Suchmethode dem Nachweis der Exposition. Ein positiver Inhalations-Provokationstest gilt jedoch als streng spezifisch für das Vorliegen einer exogen-allergischen Alveolitis. Als positiv wird er gewertet, wenn 4 - 8 Stunden nach Exposition eine Temperaturerhöhung von mehr als $0,8^{\circ}$ Celsius, ein Leukozytenanstieg um mehr als $2,5 \times 10^9/l$, eine Zunahme der Stabkernigen über 5 % und ein Absinken des arteriellen Sauerstoffdruckes um mehr als 5 mmHg erfolgt (36). Dennoch wird diese Methode vielfach abgelehnt, weil irreversible Schädigungen der Aveolarstrukturen befürchtet werden (36, 46, 113). Deshalb sollten diese Provokationsteste möglichst unter natürlichen Bedingungen vorgenommen werden, d.h. dort, wo der Patient sowieso mit dem krankmachenden Antigen konfrontiert wird (36). Wie bereits ausgeführt, konnten MOORE et al. (55) aufzeigen, daß ein positiver Ausfall nur bei erkrankten Taubenzüchtern auftrat, nicht jedoch bei klinisch gesunden Personen, obwohl bei diesen in 60 % der Fälle positive Typ III-Reaktionen im Hauttest aufgetreten waren. Demgegenüber kann ein falsch negativer Aus-

fall unter Umständen dadurch verursacht werden, daß eine zu geringe Antigenmenge inhaliert wurde (113).

Heute wird die Pathogenese der exogen-allergischen Alveolitis als ein sehr komplexes Geschehen angesehen, bei der möglicherweise verschiedene Faktoren eine Rolle spielen (vergleiche Abschnitt 2.1.2):

- Nichtspezifische Aktivierung von Serumproteinen. Dabei ist insbesondere die Aktivierung des alternativen Komplementweges von Bedeutung, wobei direkt C_3 aktiviert wird (8, 18, 85). Derartige Phänomene, die eine unspezifische Entzündung hervorrufen, findet man sowohl bei der Taubenzüchterlunge als auch bei der Farmerlunge (8, 18).
- Nichtspezifische Aktivierung der Alveolarmakrophagen.
- Spezifische humorale und zelluläre Abwehrmechanismen. Die Pathogenese der exogen-allergischen Alveolitis wurde in der Vergangenheit überwiegend durch das Auftreten einer Typ III-Reaktion erklärt. Darauf deutete der zeitliche Zusammenhang zwischen Antigenexposition und klinischer Symptomatik sowie der Nachweis präzipitierender Serumantikörper hin (36, 22, 55). Die Tatsache jedoch, daß auch gesunde Züchter in einem hohen Maß präzipitierende Antikörper aufweisen sowie histologische Lungenbiopsieergebnisse, die belegen, daß sich lediglich im akuten Stadium vaskulitische Läsionen im Sinne einer Immunkomplexerkrankung erheben lassen (22, 99), führten zu der Überlegung, daß auch andere Mechanismen eine wesentliche Bedeutung haben können.

Dabei scheint insbesondere die zellvermittelte Typ IV-Reaktion eine Rolle zu spielen. So konnten BICE u. a. (11) nachweisen, daß sich in Kaninchenversuchen nach passiver Übertragung von Lymphknotenzellen sensibilisierter Tiere nach

anschließender Inhalationsprovokation bei den Empfängertieren Lungenläsionen hervorrufen lassen, die einer Hypersensibilitätspneumonie entsprechen. Dieser Befund konnte dagegen durch passive Serumübertragung nicht erhoben werden. Andere Untersuchungen belegen bei erkrankten Patienten eine positive Lymphoblastentransformation nach Inhalation von Antigenen (117, 41), wobei diese Transformation direkt mit der klinischen Symptomatik korreliert. Bei Vermeidung der Antigenexposition nahmen beide ab (89). REYNOLDS u.a. (72) fanden einen hohen Anteil an Lymphozyten in der Lungenperipherie erkrankter Personen.

MOORE u. a. (55) konnten nachweisen, daß bei erkrankten Taubenzüchtern im Gegensatz zu nichterkrankten der Serumkomplementspiegel nach Antigeninhalation nicht absank. Dies werteten sie als Hinweis dafür, daß die Antigene bereits im Lungenparenchym abgefangen werden, also nicht in die Peripherie gelangen. Dabei waren lediglich bei den erkrankten Züchtern nach einem Provokationsversuch stimulierte Lymphozyten in der Lage, die Migration von Makrophagen zu hemmen. Dies wird als Beweis für eine zelluläre Immunreaktion angesehen. Es besteht also offensichtlich eine negative Korrelation zwischen der Höhe des Serum-Komplementspiegels und einem positiven Nachweis des migrationsinhibitierenden Faktors.

STANKUS und SALVAGGIO (99) formulierten aus diesen Beobachtungen eine neue These über die Mechanismen der immunologischen Lungenerkrankung bei der exogen allergischen Alveolitis: Nach Antigenexposition kommt es über eine direkte Aktivierung des alternativen Komplementweges zu einer Erhöhung der Gefäßpermeabilität und zur chemotaktischen Wanderung von polymorphkernigen Leukozyten in die Lunge. Dem folgen Antikörperreaktionen, die in Form von Immunkomplexen ebenfalls zur Komplementaktivierung, Produktion chemotaktischer Faktoren und Aktivierung der Alveolarmakrophagen führen. Wiederholter An-

tigenkontakt führt dabei zur Hypersensibilität vom Typ IV, die durch antigensensibilisierte Lymphozyten gekennzeichnet ist. Diese setzen Lymphokine frei, die dann die alveolaren Makrophagen weiter stimulieren. Eine kontinuierliche chemotaktische Stimulation und die Anhäufung mononukleärer Zellen führt dann zu Granulomen in der Lunge.

PEPYS (67) wies 1973 daraufhin, daß bei Hauttesten in vielen Fällen eine Typ I - Reaktion der Typ III - Reaktion vorausgeht. Er schloß daraus, daß die Arthus-Reaktion erst durch die anaphylaktische Reaktion induziert werden könnte. Dieser Befund wurde auch durch andere Untersucher bestätigt.

So fanden CHRISTENSEN u. a. (14) bei der Austestung mit Taubenserumextrakt bei allen als erkrankt eingestuften Personen Typ I - Reaktionen im Hauttest, denen in 55 % der Fälle Typ III - Reaktionen folgten. Dagegen ließen sich nur bei 69 % der nichtsymptomatischen Taubenzüchter Typ I - Reaktionen erzeugen, denen nur in 10 % der Fälle Typ III - Reaktionen folgten.

Auch MOORE und FINK (54) fanden bei allen Symptomträgern Typ I - Hautreaktionen, jedoch nur bei 60 % der klinisch gesunden Personen. Der Typ I - Reaktion folgte nach maximal 4 Stunden eine Typ III - Reaktion bei allen erkrankten Züchtern, dagegen nur bei 60 % der nichterkrankten Personen.

Andere Autoren kommen zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen (29, 55, 43). HARGREAVE u. a. (zit. nach 110) fanden bei 80 % der Patienten mit Taubenzüchterlunge positive Sofortreaktionen, denen eine Arthus-Reaktion folgte. In 20 % der Fälle trat ausschließlich eine Typ III - Reaktion auf. Demgegenüber beschreiben HARGREAVE und PEPYS (42), daß Typ I- und Typ III - Reaktionen nicht zusammen bei gesunden Vogelzüchtern auftreten. Dies kann jedoch daran liegen, daß vorwiegend Wellensittich-

halter untersucht wurden, wobei es möglich ist, daß Wellensittichantigene im geringeren Maße nichtspezifische immunologische Antworten hervorrufen als Taubenantigene (55). MOORE und FINK (55) wiesen daraufhin, daß IgE - vermittelte Hautreaktionen gegenüber Taubenantigenen vor allem bei Züchtern mit bekannter Atopie auftreten, die Hautreaktionen auch gegen andere Antigene zeigen. Dies läßt daran denken, daß diese Patienten aufgrund ihres inherenten atopischen Status in dieser Weise reagieren (55).

PEPYS (67) wies daraufhin, daß spezifische IgE - Antikörper auch von Personen produziert werden können, die nicht an einer atopischen Erkrankung leiden. Darüber hinaus können auch IgG Antikörper eine Typ I - Reaktion verursachen, wobei insbesondere der Nachweis der IgG 3 - Unterklasse von Bedeutung sein könnte (104).

Dennoch muß an dieser Stelle gesagt werden, daß Ergebnisse, die durch Hauttestungen ermittelt wurden, nur sehr bedingt die pathogenetischen Vorgänge im Bereich der Lungen erklären können, da diese über eine Reihe eigener spezifischer und unspezifischer Abwehrmechanismen verfügen (80). Darauf wurde bereits an anderer Stelle näher eingegangen.

Für unsere Untersuchung erweiterten wir die Überlegung von PEPYS dahingehend, ob sich bei Patienten mit bekannter Typ I - Allergie möglicherweise schon in einem Stadium präzipitierende Antikörper nachweisen lassen, bei dem sonst noch jeglicher Hinweis auf das Vorliegen einer Typ III - Allergie fehlt. Aus diesem Grunde untersuchten wir 37 Patienten mit bekannter Typ I - Allergie, konnten jedoch in keinem Fall präzipitierende Antikörper nachweisen.

Die Inzidenz von Typ I - Allergien in der Vorgeschichte von Patienten mit bekannter exogen-allergischer Alveolitis wird in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben. So fanden CHRISTENSEN u. a. (14) bei 45 % der als erkrankt eingestuft

benzüchter auch eine Typ I - Allergie in der Anamnese. Dieser Befund wurde jedoch noch von der asymptomatischen Gruppe übertroffen, bei der 48 % Typ I - Allergien aufwiesen. In anderen Untersuchungen schwanken die Ergebnisse zwischen 0 % und 100 % (22, 111).

SALVAGGIO (84) kommt zu dem Ergebnis, daß die Prävalenz atopischer Erkrankungen nicht erhöht ist. Der IgE - Spiegel sei in der Regel normal, es bestehe keine Eosinophilie.

Somit muß die Frage offenbleiben, ob ein pathogenetischer Zusammenhang zwischen der Typ I - Reaktion und der Typ III - Reaktion besteht. Interessant ist in diesem Zusammenhang jedoch eine Untersuchung von SENNEKAMP u. a. (97), die bei Provokationsversuchen nachweisen konnten, daß die vorherige Gabe von Dinatrium cromoglicicum die akute Symptomatik verringern kann. Hierbei ist möglicherweise die Unterdrückung der die Typ III - Reaktion einleitenden Typ I - Reaktion von Bedeutung (36).

In der Vergangenheit ist die exogen-allergische Alveolitis überwiegend als Immunkomplexerkrankung beschrieben worden, die mit einer Komplementaktivierung einhergeht. Darauf wurde bereits im voranstehenden Teil näher eingegangen. Da von den Immunglobulinen lediglich IgG und IgM in der Lage sind, über eine Aktivierung der ersten Komplementkomponente den "classical pathway" einzuleiten (49), darf man im Falle der Erkrankung eine Erhöhung dieser beiden Immunglobuline im Serum erwarten. Wir bestimmten daher mittels der einfachen radialen Immundiffusion nach MANCINI (51) die Serumspiegel dieser Immunglobuline.

In der Literatur sind die Angaben darüber nicht einheitlich. Gesichert scheint in der Regel eine IgG-Erhöhung, die sich in den meisten Fällen nachweisen läßt (55, 67, 62), sogar Serumspiegel unter dem Normbereich kommen bei erkrankten Personen vor (81). PATTERSON u. a. (62) weisen ebenso wie GEISLER u.

a. (37) daraufhin, daß sich eine Erhöhung der Immunglobuline vorwiegend bei akuten oder auch schubweise chronischen immunologischen Prozessen nachweisen läßt, nicht jedoch, wenn die immunologischen Vorgänge schon länger zurückliegen. Demgegenüber läßt sich aber ein länger zurückliegender Antigenkontakt durch das Vorhandensein präzipitierender Antikörper nachweisen.

Verschiedene Untersuchungen belegen, daß bei erkrankten Personen im Mittel ein höherer Anstieg von IgG im Serum zu verzeichnen ist als bei nichterkrankten, lediglich exponierten Personen (27, 62, 64). Dabei stellen jedoch alle Autoren starke Überlappungen zwischen beiden Gruppen fest, so daß eine alleinige Immunglobulinbestimmung nur eine sehr begrenzte diagnostische Aussagekraft haben kann.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt man auch bei der IgM-Bestimmung. Hier ist der Anstieg jedoch weniger signifikant oder fehlt ganz (62, 55, 37, 64, 81). Die Rolle des IgA in der Pathogenese dieser Erkrankung ist nicht gesichert. Bekannt ist aber, daß eine Erhöhung auch bei chronisch pulmonalen Erkrankungen zu finden ist (81).

Das IgE ist, wie bereits erwähnt, in der Regel nicht erhöht (81, 84, 62). Auch das IgD spielt keine Rolle (81). PATTERSON u. a. (62) vermochten mit der Radioimmunassaytechnik lediglich IgG, IgM- und IgA-Antikörper gegen Taubenserum im Serum von Patienten nachweisen.

Bei unserer Untersuchung konnten wir bei keinem Patienten eine IgG- oder IgM - Erhöhung ermitteln. Die Werte lagen zwischen 640 - 1780 mg % für IgG und 47 - 230 mg % für IgM, also sämtlich im Normbereich. Dies läßt sich mit der fehlenden klinischen Symptomatik und dem Fehlen präzipitierender Antikörper in Einklang bringen. Dagegen lagen einige Werte der Kontrollseren deutlich über dem Normbereich. Da es sich um Seren von anonymen Personen

handelte, die uns vom Personalarzt des Klinikum Steglitz zur Verfügung gestellt wurden, konnten wir diesem Tatbestand nicht näher nachgehen.

Es zeigt sich aber auch in dieser Untersuchung, daß der Serumspiegel der Immunglobuline einer großen Spannbreite unterliegt, ohne daß Rückschlüsse auf das Immunsystem des einzelnen Individuums gezogen werden können. Zum anderen ist der Nachweis der Immunglobuline zu wenig spezifisch, um als brauchbares diagnostisches Kriterium herangezogen werden zu können.

4. Zusammenfassung

Es wurden 37 Seren von Patienten mit bekannter Typ I - Allergie auf das Vorhandensein präzipitierender Antikörper gegen bestimmte Antigene untersucht. Dabei ging es um die Frage, ob bei Typ I - Allergikern präzipitierende Antikörper schon zu einem Zeitpunkt nachweisbar sind, bei dem sonst jeglicher Hinweis auf eine Typ III - Allergie fehlt.

Außerdem wurden die Immunglobuline IgG und IgM quantitativ nach der Methode von MANCINI bestimmt. Die Ergebnisse wurden mit denen einer Kontrollgruppe verglichen.

Sowohl bei der Patienten- als auch bei der Kontrollgruppe konnten keine präzipitierenden Antikörper nachgewiesen werden. Auch der Immunglobulinspiegel lag bei der Patientengruppe sowohl beim IgG als auch beim IgM im Normbereich, während in der Kontrollgruppe einige Werte erhöht waren.

Insgesamt erscheint uns der Nachweis präzipitierender Antikörper bei Typ I - Allergikern als Suchmethode zum Herausfiltern möglicher Probanden für eine spätere Typ III - Allergie nicht geeignet, zumal der positive Nachweis noch nicht mit einer Erkrankung gleichzusetzen ist.

Auch die Bestimmung der Immunglobulinspiegel ist eine sehr unspezifische Methode, die als diagnostisches Kriterium ausscheidet.

Literaturverzeichnis

- 1 ALBERT, E.D.: Die klinische Bedeutung der Gewebsantigene (HL-A) des Menschen in :
Münchener med. Wschr. 118 (1976), S. 619 ff
- 2 ALLEN, D.H., BASTEN, A., WILLIAMS, G.V.,
WOOLCOCK, A.J.: Familial hypersensitivity pneumonitis, in :
Am. J. Med. 59 (1975), S. 505 ff
- 3 BANNERMAN, E.N., NICOLET, J.: Isolation and characterization of an enzyme with esterase activity from *M. faeni*, in :
Appl. environ. Microbil. 32, (1976), S. 168 ff
- 4 BARBORIAK, J.J., FINK, J.N., SCRIBNER, G.H.: Antigenic specificity in a hypersensitivity pneumonitis, in : Int. Arch. Allergy 33, (1968),
S. 473 ff
- 5 BARBORIAK, J.J., FINK, J.N., SOSMAN, A.J.,
DHALIWAL, K.S.: Preceipitating antibody against pigeon antigens in sera of asymptomatic breeders, in :
Journal of Laboratory & Clinical Medicin, 82 (1973), S. 372 ff
- 6 BERRENS, L.: Antigen diversity in PBD, in : Allergy Clin. Immunol. 4 (1978), S. 219 ff
- 7 BERRENS, L., GUIKERS, C.L.H.: A immunochemical study of pigeon breeder ' s disease - IV a heighly selective in vitro test for pigeon fancier ' s lung based on complement inactivation, in : Int. Arch. Allergy 43, (1972), S. 347 - 359

- 8 BERRENS, L., The antigens in pigeon-breeder 's disease
GUIKERS, C.L.H, DIJK, v.A.: and their interaction with human complement,
in : Ann. N. Y. Acad. Sci. 221, (1974),
S. 153 ff

- 9 BERRENS, L., MASON, F.P.V.: An immunochemical study of pigeon breeder ' s
disease - the aselective antigens, in : Int.
Arch. Allergy 43 (1972), S. 289 ff

- 10 BERRENS, L., MASON, F.P.V.: An immunochemical study of pigeon breeder ' s
disease - the specific antigens, in : Int.
Arch. Allergy 43, (1972), S. 327 - 336

- 11 BICE, D. u. a.: Passive transfer of experimental hypersensiti-
vity pneumonitis with lymphoid cells in the
rabbit, in : J. Allergy Clin. Immunol. 58,
(1976) S. 250 ff

- 12 BRUNNER, A., GARTMANN, J., Diffuse interstitielle Lungenerkrankungen ver-
OCHS, D.: ursacht durch Vogelproteine, in : Schwei. med.
Wschr. 100 (1970), S. 1823 ff

- 13 CACEY, J.: Thermophile actinomycets: characteristics and
identification, in : J. Allergy Clin. Immunol.
4 (1978), S. 231 - 232

- 14 CHRISTENSEN, L.T., Pigeon breeder ' s disease - a prevalence study
SCHMIDT, C.D., ROBBINS, L.: an review, in : Clinical Allergy 5 (1975)
S. 417 - 430

- 15 COOMBS, R.R.A., The classification of allergic reactions under-
GELL, P.G.H.: lying disease, in : Clinical Aspects of Immu-
nology, ed. 2, Blackwell Scientific Publi-
cations, Oxford (1963), S. 317 ff

- 16 de HALLER, R.: Exogen-allergische Alveolitis aus der Sicht des Klinikers, in : Allergologie, Jahrgang 4, Nr. 1 (1981), S. 23 ff
- 17 EDGE, G., PEPYS, J.: Antibodies in different immunoglobulin classes to *Candida albicans* in allergic respiratory disease, in : Clin. Allergy 10 (1980), S. 47 - 58
- 18 EDWARDS, J.: A quantitative study on the activation of the alternative pathway of complement by mouldy hay dusts and thermophilic actinomycetes, in : Clin. Allergy 6 (1976), S. 19 ff
- 19 EDWARDS, J.M.: Methodology involved in fractionating *M. faeni* antigens, in : J. Allergy Clin. Immunol. 4, (1978), S. 233 ff
- 20 EDWARDS, J.M.: The double dialysis method of producing farmer ' s lung antigens, in : J. Lab. Clin. Med. 79 (1972), S. 683 - 688
- 21 EDWARDS, J.M.: The production of farmer ' s lung antigens, in : Med. Lab. Techn. 28 (1971), S. 172 - 174
- 22 ELGEFORS, B., BELIN, L., HANSON, L.A.: Pigeon breeder ' s lung, in : Scandinavian Journal of Respiratory Disease, 52 (1971), S. 167 ff
- 23 EMANUEL, D.A., WENZEL, F.J., BOWERMAN, C.I., LAWTON, B. R.: Farmer ' s lung - clinical, pathologic and immunologic study of twentyfour patients, in : Amer. J. Med. 37 (1964), S. 392 ff

- 24 EMANUEL, D.A., Farmer ' s lung, in : The American Journal of
WENZEL, F.J., Medicine, 37 (1964), S. 392 ff.
BOWERMAN, C.I.,
LAWTON, B. R.:
- 25 EPLER, G.R., McLOUD, T.C., Normal chest roentgenograms in chronic diffuse
GAENSLER, E.A., MIKUS, J.P., infiltrative lung disease, in : The New Eng-
CARRINGTON, C.B.: land Journal of Medicine (1978), S. 934 ff
- 26 FEARON, D.T., AUSTEN, K.F.: Current concepts in immunology - the alternative
pathway of complement - a system for host resis-
tence to microbial infection, in : New Engl.
Journal Med. 303 (1980), S. 259 ff
- 27 FINK, J.N. et al.: Clinical survey of pigeon breeders, in : Chest
62 (1972), S. 277 ff
- 28 FINK, J.N., MOORE, V.L., Cell-mediated hypersensitivity in pigeon bree-
BARBORIAK, J.J.: ders, in : Int. Archs Allergy appl. Immunol.
(1975), S. 831 ff
- 29 FINK, J.N., SOSMAN, A.J., Pigeon breeder ' s disease, a clinical study of
BARBORIAK, J.J., a hypersensitivity pneumonitis, in : Ann. Int.
SCHLUETER, D.P., Med. 68 (1968), S. 1205 ff
HOLMES, R.A.:
- 30 FINK, J.N., SOSMAN, A.J., Precipitins and the diagnosis of a hypersensiti-
SALVAGGIO, J.F., vity pneumonitis, in : J. Allergy 48 (1971),
BARBORIAK, J.J.: S. 179 ff
- 31 FLAHERTY, D.K. et al.: HLA - B 8 in farmer ' s lung, in : Lancet 2
(1975), S. 507 ff
- 32 FRANKLAND, A.W., Allergic pneumonary aspergillosis, in : Allergy
HAMILTON, E.D.: Asthma, 4 (1979), S. 202 ff

- 33 FREDERICKS, W.: Antigens in pigeon dropping extracts, in :
NIAID workshop on antigens in hypersensitivity pneumonitis (FINK, SALVAGGIO eds.), J. Allergy Clin. Immunol. 49 (1978) S. 831 ff
- 34 FREDERICKS, W.: Antigens in pigeon dropping extracts, in :
J. All. Clin. Immunol. 4 (1978), S. 221 ff
- 35 GEISLER, L.S.: Immunologische Lungenerkrankungen, in :
Med. Welt, Bd. 29/24 (1976), S. 994 ff
- 36 GEISLER, L.S.: Taubenzüchterlunge, in : Dtsch. med. Wschr.
105 (1980), S. 1360 ff
- 37 GEISLER, L.S., Beitrag zur Pathogenese der all. Alveolitis,
BACHMANN, G.W. u. a.: in : Pneumologie 150 (1974), S. 237 - 243
- 38 GRANT, I.W.B., BLYTH, W., Prevalence of farmer ' s lung in Scotland; a
WARDROP, V.E., GORDON, R.M., pilot survey, in : British Med. Journal 1
PEARSON, J.G.G., MAIR, A.: (1972) S. 530 ff
- 39 GREGORY, P.M., BRUCE, M.D.: The microflora of hay, in : Acta allergol.
16, (1961), S. 71 ff
- 40 GÜNTHER; O.: Zelluläre Immunität und Immunstatus, in :
Die gelben Hefte, Marburg (1979), S. 49 ff
- 41 HANSEN, P.J., PENNY, R.: Pigeon-breeder' s disease - study of the cell-
mediated immune response to pigeon antigens by
the lymphocyte culture technique, in : Int.
Archs Allergy Appl. Immunol., 47 (1974),
S. 498 ff

- 42 HARGREAVE, F.E., PEPYS, J.: Allergic respiratory reactions in bird fanciers provoked by allergen inhalation provocation tests, in : J. Allergy Clin. Immunol. 50 (1972), S. 157 - 173
- 43 HARGREAVE, F.E., PEPYS, J., Bird breeder ' s (fancier ' s) lung, in : LONGBOTTOM, J.L., Lancet I (1965) S. 445 ff
WRAIGHT, D.G.:
- 44 HENSLY, G.T., Lung biopsies of pigeon breeder ' s disease,
GARANCIS, J.C., in : Arch. Pathol. 87 (1969), S. 572 ff
CHERAYIL, G.D., FINK, J.N.:
- 45 HUMPHREY, J.H., WHITE, R.G.: Kurzes Lehrbuch der Immunologie, Stuttgart (1972)
- 46 IMHOF, K., BOLOGNINI, G., Die allergische Alveolitis des Wellensittich-
SCHERRER, M.: halters, Schweiz. med. Wschr. 108 (1978),
S. 949 ff
- 47 KAPANCI, Y., Die Pathologie der allergischen Alveolitiden,
JACOT-DES-COMBES, E.: in : Allergologie, Jahrgang 4, Nr. 1 (1981)
S. 2 ff
- 48 KAUFMAN, L.: Other fungal antigens, in : Journal Allergy
Clin. Immunol., Vol. 61/4 (1978), S. 237 - 238
- 49 KELLER, R.: Immunologie und Immunpathologie, Stuttgart
(1977), S. 32 ff
- 50 LINKE, Th., HAHN, H.: Träger der Infektabwehr: der aktivierte Makrophage, in : Die gelben Hefte 3 (1976), S. 122

- 51 MANCINI, u. a.: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion, in : Immunochemistry, 2 (1965), S. 235 ff
- 52 MASSON, P.L.: Zirkulierende Antigen-Antikörper-Komplexe, in : Laboratoriumsblätter 3 (1978), S. 89 ff
- 53 MINSON, K.F.W., NOON, A.J., Bronchopulmonary aspergillosis, in : Thorax 7 PLUMMER, N.S.: (1952), S. 317 - 333
- 54 MOORE, V.L., FINK, J.N.: Immunologic studies in hypersensitivity pneumonitis - quantitative precipitins and complement-fixing antibodies in symptomatic and asymptomatic pigeon breeder 's, in : J. Lab. Clin. Med. 85 (1975), S. 540 ff
- 55 MOORE, V.L., FINK, J.N., Immunologic events in pigeon breeder 's disease, in : J. Allergy Clin. Immunol. 53 BARBORIAK, J.J., ROFF, L.L., (1974), S. 319 ff
SCHLUETER, D.P.:
- 56 MORR, H., WICHERT v. P.: Laboruntersuchungen bei Alveolitiden und Lungenfibrosen (unter besonderer Berücksichtigung immunologischer Methoden) in : Der Internist 15 (1974), S. 361 ff
- 57 MÜLLER-EBERHARD, H.J.: Veränderungen des Komplementsystems und ihre Auswirkungen, Heutiger Stand der Komplementforschung, in : Tempo Medical 6 Nr. 1 (1980), S. 22 ff
- 58 MÜLLER-EBERHARD, H.J., A molecular concept of immune cytotoxicity, in : Arch. Path. 82 (1966), S. 205 ff
NILSSON, U.R.,
DALMASSO, A.P., POLLEY, M.,
CALCOTT, A.:

- 59 NOLTE, D.: Immunkomplexerkrankungen der Lunge, in : Med. Klin. 72 (1977), S. 47 ff
- 60 OUCHTERLONY, Ö.: Diffusions-in-Gel methods for immunological analysis II, in : Prog. Allergy 6 (1962), S. 30 ff
- 61 PARISH, W.E.: The response of normal and sensitized experimental animals to products of mouldy hay, in : Acta allergol. 16 (1961), S. 71 ff
- 62 PATTERSON, R., SCHATZ, M., FINK, J.N., de SWARTE, R.S., ROBERTS, M., CUGELL, D.: Pigeon breeder ' s disease, I. Serum immunoglobulin concentrations: IgG, IgM, IgA and IgE antibodies against pigeon serum, in : Amer. J. Med. 80 (1976), S. 144 ff
- 63 PATTERSON, R., SOMMERS, H., FINK, J.N.: Farmers lung following inhalation of Asp. flavus growing in mouldy corn, in : Clin. Allergy, 4 (1974), S. 79 ff
- 64 PATTERSON, R., WANG, J.L.F., FINK, J.N., CALVANICO, N. J., ROBERTS, M.: IgA and IgG antibody activities of serum and bronchoalveolar fluid from symptomatic and asymptomatic pigeon breeder ' s, in : American Review of Respiratory Disease, Vol. 120 (1979), S. 1113 - 1117
- 65 PEPYS, J.: Hypersensitivity diseases of the lungs due to fungi and organic dusts, in : Monographs in Allergy, S. KARGER, Basel, 4 (1969)
- 66 PEPYS, J.: Antigens in hypersensitivity pneumonitis, in : J. Allergy Clin. Immunol. 4 (1978), S. 201 - 20
- 67 PEPYS, J.: Immunopathology of allergic lung disease, in : Clin. Allergy 3 (1973) S. 1 ff

- 68 PEPYS, J., JENKINS, P.A.: Precipitin (F.L.H.) test in farmer ' s lung, in : Thorax 20 (1965), S. 21 ff
- 69 PEPYS, J. LONGBOTTOM, J.L., Candica albicans precipitins in respiratory disease in man, in : Journal of Allergy 41 (1968), S. 305 ff
McCARTHY, D.S.,
HARGREAVE, F.E.:
- 70 PEPYS, J. et al.: Pulmonary hypersensitivity disease due to inhaled organic antigens, in : Ann. intern. Med. 64 (1966), S. 943 ff
- 71 PEPYS, J., RIDDELL, R.W., Clinical and immunological significance of Asp. fum. in sputum, in : Am. Rev. resp. 80 (1959), S. 202 ff
CITRON, K.N.:
- 72 PEPYS, J., RIDDELL, R.W., Precipitins against extracts of hay and fungi in the serum of patients with farmer ' s lung, in : Acta allergol. 16 (1961), S. 71 ff
CITRON, K.N., CLAYTON, Y.M.:
- 73 PETERSON, L.B., Experimental hypersensitivity lung disease.
BRALEY, J.F., MOORE, V.L.: Chronic pulmonary inflammation and cell-mediated hypersensitivity by exposure to aerolized antigens in rabbits, in : Chest 75 (1979), S. 274 ff
- 74 POLLOW, K. et al.: Skripte zum Praktikumsplatz "Immunchemische Methoden", FU Berlin (1976), S. 1 ff
- 75 RADHA, T.G., Allergic bronchopulmonary aspergillosis, in :
VISWANATHAN, R.: Respiration 36 (1978), S. 104 ff
- 76 REED, C.E., SOSMAN, A., Pigeon breeder ' s lung, a newly observed
BARBEE, R.A.: interstitial pulmonary disease, in : J. Amer. Med. Ass. 193 (1965), S. 261 ff

- 77 EMANUEL, D.A., ROBERTS, R.C., The histopathology of farmer 's lung
MARX, J.J., WENZEL, F.J.: (60 consecutive cases), in : Am. J.
Pathol. 66 (1976), S. 460 ff
- 78 REYNOLDS, H. Y., Analysis of cellular and protein content
FULMER, J. D. of bronchoalveolar lavage fluid from
KAZMIEROWSKI, J. A. et al.: patients with idiopathic pulmonary fibro-
sis and chronic hypersensitivity pneumo-
nitis, in : J. Clin. Invest. 59 (1977),
S. 165 ff
- 79 ROBERTS, R.: Fractionation and characterization of
thermophilic actinomycets, in : J. Allergy
Clin. Immunol. 4 (1978), S. 234
- 80 ROBERTS, R.C., MOORE, V.L.: Immunopathogenesis of hypersensitivity pneu-
monitis, in : Am. Rev. of Respir. Disease,
Vol. 116 (1977), S. 1075 ff
- 81 ROBERTS, R.C., WENZEL, F.J., Serum immunoglobulin levels in farmer 's
EMANUEL, D.A.: lung disease, in : J. Allergy Clin. Immunol.,
Vol. 52/5 (1973), S. 297 - 302
- 82 RUST, M., Die broncho-alveoläre Lavage und die Rolle
MEIER-SYDOW, J.: der Alveolarmakrophagen bei der exogen-aller-
gischen Alveolitis, in : Allergologie, Jahr-
gang 4, Nr. 1 (1981), S. 16 ff
- 83 RYDER, L.P., Associations between HLA and disease, in :
SVEJGAARD, A., Compactas, Copenhagen (1976)
ANDERSEN, E., SCHACHT, E.:
- 84 SALVAGGIO, J.E.: Immunological mechanisms in pulmmonary diseases
in : Clinical Allergy 9 (1979), S. 659 ff

- 85 SALVAGGIO, J.E., KARR, R.M.: Hypersensitivity pneumonitis; state of the art, in : Chest 75 (1979), S. 270 ff
- 86 SANDRITTER, W., BENEKE, G.: Allgemeine Pathologie, Stuttgart (1974). S. 429
- 87 SCADDING, J.G.,
HINSON, K.F.W.: Diffuse fibrosing alveolitis (diffuse interstitial fibrosis of the lungs): Correlation of histology at biopsy with prognosis, in : Thorax 22 (1967) S. 291 ff
- 88 SCHÄLLIBAUM, M. et al.: Histopathological and immunohistological changes in the rabbit lung after experimental exposure to a purified enzyme of *M. faeni*, in : Clin. Exp. Immunol. 28/3 (1977), S. 535 - 541
- 89 SCHATZ, M. et al.: Pigeon breeder 's disease II. pigeon antigen induced proliferation of lymphocytes from symptomatic and asymptomatic subjects, in : Clin. Allergy 6 (1976), S. 7 ff
- 90 SCHATZ, M.,
PATTERSON, R., FINK, J.,
MOORE, V., RODEY, G.,
CUNNINGHAM, M.,
ROBERTS, M.: Pigeon breeder 's disease. III A study of a family exposed to doves, in : Clin. Exp. Immunol. 24 (1976), S. 33 ff
- 91 SCHEIFFARTH, F.,
WARNATZ, H., GÖTZ, H.,
FRENGER, W., BERG, G.: Diagnostische Verfahren der Immunologie, in : M. Henning: Klinische Laboratoriumsdiagnostik, München (1966), S. 275 ff
- 92 SCHLUETER, D.P.,
FINK, J.N., SOSMAN, A.J.: Pulmonary function in pigeon breeder 's disease. A hypersensitivity pneumonitis, in : Ann. intern. Med. 70 (1969), S. 457 ff

- 93 SCHMIDT, R.F., THEWG, G.: Einführung in die Physiologie des Menschen, Berlin (1976)
- 94 SENNEKAMP, J., FELIX, R., Exogene allerg. Alveolitis auf Hühner- und
GRIPS, K.M. Taubenantigene, in : Dtsch. med. Wschr.
SCHAROTH, M.P.: (1974), S. 2570 ff
- 95 SENNEKAMP, J., RITTNER, Ch., HLA-B 8 in pigeon fanciers lung, in :
VOGEL, F.: Lung 154 (1977), S. 148 ff
- 96 SENNEKAMP, J., RITTNER, Ch., Verteilung der HLA-Antigene bei Patienten
VOGEL, F., TÄUBERECHT, I.: mit Taubenzüchterlunge, in :
Schweiz. med. Wschr. 108 (1978), S. 315 ff
- 97 SENNEKAMP, J., ROST, H.D., Beitrag zur Diagnose, Prophylaxe und Therapie
VOGEL, F., FELIX, R., der Taubenzüchterlunge, in :
GEISLER, L.S.: Pneumologie 152 (1975), S. 45 ff
- 98 SMYTH, J.T., ADKINS, G.E., Farmer 's lung in devon, in :
LLOYD, M., MOORE, B., Thorax 30 (1975), S. 197 ff
McWHITE, E.:
- 99 STANKUS, P., Immunpathogenese der Hypersensibilitätspneu-
SALVAGGIO, J.E.: monie: eine zweifache Reaktion, in :
Allergologie 1 (1981), S. 8 ff
- 100 STENDER, H. St.: Das röntgenologische Erscheinungsbild ver-
schiedener Pneumonien, in :
Med. Klinik 72 (1977), S. 2029 ff
- 101 STENDER, H. St., Entwicklung und Residuen bei entzündlichen Lun-
MAJEWSKI, A.: genprozessen, in :
Radiologie 18 (1978), S. 330 ff

- 102 STENDER, H. St.,
MAJEWSKI, A.: Feinfleckige Lungenverschattungen bei entzündlichen und granulomatösen Prozessen, in : Radiologie 19 (1979), S. 461 ff
- 103 THOMA, R., DIENST, C.,
GROSS, R.: Immunerkrankungen der Lunge: II. Hyperimmunreaktionen, in : Deutsches Ärzteblatt 11 (1982), S. 33 ff
- 104 TURNER-WARWICK, M.: Prädisponierende Faktoren in der Entwicklung der exogen-allergischen Alveolitis, in : Allergologie, Jahrgang 4, Nr. 1 (1981), S. 12 ff
- 105 TURTON, C.W.G., MORRIS, L.,
LAWLER, S.D.,
TURNER-WARWICK, M.: HLA in familial sarcoidosis, proceedings of the eight international conference on sarcoidosis and other granulomatous disease, Ed. Jones-Williams, London (1978)
- 106 UNGER, J.D., FINK, J.N.,
UNGER, G.F.: Pigeon breeder 's disease: a review of the roentgenographic pulmonary findings, in : Radiology 90 (1968) S. 683 ff
- 107 VISWANATHAN, R.,
KURUP, J. J.,
BARBORIAK, J., FINK, J.N.: Indirect immunofluorescent detection of antibodies against thermophilic actinomycetes in patients with hypersensitivity pneumonitis, in : J. Lab. Clin. Med. 3 (1977), S. 533 - 539
- 108 VORLAENDER, K. O.: Immunabwehr und ihre Störungen, in : Die gelben Hefte 4 (1976), S. 156 ff
- 109 WALBAUM, S., BIQUET, J.: Les extraits antigeniques de Micropolyspora faeni: Influence de divers facteurs sur leur qualité; étude d'un extrait total préparé dans les conditions optimales, in : Rev. Immunol. (Paris), 36 (1973), S. 154 ff

- 110 WALLENSTEIN, G.: Zur Intrakutantestung bei der allergischen Alveolitis, in : Allergie und Immunologie 23 (1977), S. 167 ff
- 111 WARREN, W.F.: Hypersensitivity pneumonitis due to exposure to budgerigars, in : Chest, 62 (1972), S. 170 ff
- 112 WETTENGEL, R., FABEL, H., KRETH, W.: Allergische Alveolitis durch inhalierte Wellensittichproteine (Vogelhalterlunge), in : Med. Klinik 67, Nr. 5 (1972), S. 160 ff
- 113 WETTENGEL, R., FABEL, H., DEICHER, H.: Taubenzüchterkrankheit. Bericht über zwei Fälle einer seltenen interstitiellen Lungenerkrankung in : Med. Klinik 64 (1969), Nr. 43, S. 1969 ff
- 114 v. WICHERT, P.: Allergische und fibrosierende Alveolitiden und Lungenfibrosen, in : Dtsch. med. Wschr. 97 (1972), S. 341 - 344
- 115 v. WICHERT, P.: Diagnostik allergischer und fibrosierender Alveolitiden und Lungenfibrosen, in : Dtsch. med. Wschr. 97 (1972), S. 383 ff
- 116 WILKIE, B., PAUL, B., CYDAX, M.: Hypersensitivity pneumonitis - experimental production in ginea pigs with antigens of *M. faeni* in : Pathol et Microbiol. 39 (1973), S. 393 - 411
- 117 YOCUM, M.W. et al.: Extrinsic allergic alveolitis after *Aspergillus fumigatus* inhalation, in : The American Journal of Medicine 61/12 (1976), S. 939 ff
- 118 ZETTERGREN, O.: Threshers lung, experimental investigation, in : Upsala Tök farh. 40 (1950), S. 257 ff

A N H A N G

Tabellen 6 ~ 10 Quantitative IgG - Bestimmung
im Patientenserum

Tabelle 6:

Patienten- nummer	Durchmesser (mm)	Durchmesser ² (mm ²)	IgG (mg%)
IgG - Stan- dardserum 1	5,05	25,50	440
IgG - Stan- dardserum 2	6,85	46,92	1020
IgG - Stan- dardserum 3	8,60	73,96	1700
Standard- humanserum	7,60	57,76	1290
Patient 1	6,70	44,89	930
Patient 2	7,45	55,50	1190
Patient 3	5,90	34,81	670
Patient 4	8,77	76,91	1780
Patient 5	6,98	48,72	1030
Patient 6	6,55	42,90	930
Patient 7	7,50	56,25	1220
Patient 8	6,10	37,21	720

Tabelle 7:

Patienten- nummer	Durchmesser (mm)	Durchmesser ² (mm ²)	IgG (mg%)
IgG - Stan- dardserum 1	5,05	25,50	440
IgG - Stan- dardserum 2	6,80	46,24	1020
IgG - Stan- dardserum 3	8,22	67,56	1700
Standard- humanserum	7,35	54,02	1290
Patient 9	6,73	45,29	1010
Patient 10	7,35	54,02	1290
Patient 11	6,45	41,60	900
Patient 12	6,82	46,51	1030
Patient 13	7,07	49,98	1160
Patient 14	6,55	42,90	950
Patient 15	6,90	47,61	1060
Patient 16	6,12	37,45	790

Tabelle 8:

Patienten- nummer	Durchmesser (mm)	Durchmesser ² (mm ²)	IgG (mg%)
IgG - Stan- dardserum 1	5,17	26,72	440
IgG - Stan- dardserum 2	6,85	46,92	1020
IgG - Stan- dardserum 3	8,40	70,56	1700
Standard- humanserum	7,40	54,76	1290
Patient 17	6,65	44,22	960
Patient 18	6,32	39,94	830
Patient 19	7,57	57,30	1320
Patient 20	6,85	46,92	1020
Patient 21	6,70	44,89	970
Patient 22	7,37	54,31	1250
Patient 23	6,75	45,56	990
Patient 24	6,87	47,19	1030

Tabelle 9:

Patienten- nummer	Durchmesser (mm)	Durchmesser ² (mm ²)	IgG (mg%)
IgG - Stan- dardserum 1	5,15	26,52	440
IgG - Stan- dardserum 2	6,85	46,92	1020
IgG - Stan- dardserum 3	8,50	72,25	1700
Standard- humanserum	7,50	56,25	1270
Patient 25	6,85	46,92	1020
Patient 26	7,25	52,56	1160
Patient 27	6,60	43,56	920
Patient 28	6,47	41,86	880
Patient 29	6,17	38,06	770
Patient 30	5,77	33,29	640
Patient 31	6,80	46,24	1000
Patient 32	6,00	36,00	710

Tabelle 10:

Patienten- nummer	Durchmesser (mm)	Durchmesser ² (mm ²)	IgG (mg%)
IgG - Stan- dardserum 1	5,10	26,01	440
IgG - Stan- dardserum 2	6,67	44,48	1020
IgG - Stan- dardserum 3	8,42	70,89	1700
Standard- humanserum	7,35	54,02	1270
Patient 33	6,87	47,19	1050
Patient 34	6,85	46,92	1040
Patient 35	6,45	41,60	890
Patient 36	7,00	49,00	1100
Patient 37	5,85	34,22	690

Tabellen 11 - 15 Quantitative IgG - Bestimmung
im Kontrollserum

Tabelle 11:

Nummer	Durchmesser (mm)	Durchmesser ² (mm ²)	IgG (mg%)
IgG - Standardserum 1	5,15	26,52	440
IgG - Standardserum 2	6,87	47,19	1020
IgG - Standardserum 3	8,47	71,74	1700
Standard-humanserum	7,42	55,05	1270
Kontrolle 1	7,12	50,69	1130
Kontrolle 2	9,30	86,49	2100
Kontrolle 3	7,85	61,62	1430
Kontrolle 4	8,65	74,82	1790
Kontrolle 5	7,37	54,31	1240
Kontrolle 6	7,12	50,69	1130
Kontrolle 7	7,55	57,00	1300
Kontrolle 8	7,37	54,31	1240

Tabelle 12:

Nummer	Durchmesser (mm)	Durchmesser ² (mm ²)	IgG (mg%)
IgG - Stan-			
dardserum 1	5,27	27,77	440
IgG - Stan-			
dardserum 2	6,97	48,58	1020
IgG - Stan-			
dardserum 3	8,77	76,91	1700
Standard-			
humanserum	7,57	57,30	1270
Kontrolle 9	7,42	55,05	1160
Kontrolle 10	7,12	50,69	1040
Kontrolle 11	7,77	60,37	1290
Kontrolle 12	7,20	51,84	1070
Kontrolle 13	7,67	58,82	1250
Kontrolle 14	8,85	78,32	1740
Kontrolle 15	7,15	51,12	1050
Kontrolle 16	7,25	52,56	1090

Tabelle 13:

Nummer	Durchmesser (mm)	Durchmesser ² (mm ²)	IgG (mg%)
IgG - Stan- dardserum 1	5,07	25,70	440
IgG - Stan- dardserum 2	6,75	45,56	1020
IgG - Stan- dardserum 3	8,60	73,96	1700
Standard- humanserum	7,42	55,05	1270
Kontrolle 17	6,67	44,48	940
Kontrolle 18	8,20	67,24	1530
Kontrolle 19	8,70	75,69	1770
Kontrolle 20	7,40	54,76	1220
Kontrolle 21	7,30	53,29	1180
Kontrolle 22	7,17	51,40	1140
Kontrolle 23	7,15	51,12	1130
Kontrolle 24	5,75	33,06	660

Tabelle 14:

Nummer	Durchmesser (mm)	Durchmesser ² (mm ²)	IgG (mg%)
IgG - Stan- dardserum 1	5,05	25,50	440
IgG - Stan- dardserum 2	7,05	49,70	1020
IgG - Stan- dardserum 3	8,30	68,89	1700
Standard- humanserum	7,37	54,31	1270
Kontrolle 25	6,90	47,61	1070
Kontrolle 26	6,90	47,61	1070
Kontrolle 27	8,42	70,89	1740
Kontrolle 28	6,97	48,58	1160
Kontrolle 29	7,55	57,00	1350
Kontrolle 30	7,85	61,62	1480
Kontrolle 31	7,50	56,25	1330
Kontrolle 32	6,65	44,22	990

Tabelle 15:

Nummer	Durchmesser (mm)	Durchmesser ² (mm ²)	IgG (mg%)
IgG - Stan- dardserum 1	5,35	28,62	440
IgG - Stan- dardserum 2	7,05	49,70	1020
IgG - Stan- dardserum 3 Standard-	8,60	73,96	1700
humanserum	7,35	54,02	1270
Kontrolle 33	7,17	51,40	1090
Kontrolle 34	7,25	52,56	1120
Kontrolle 35	6,40	40,96	800
Kontrolle 36	7,40	54,76	1180
Kontrolle 37	7,32	53,58	1160
Kontrolle 38	7,57	57,30	1260
Kontrolle 39	7,77	60,37	1350

Tabellen 16 - 20 Quantitative IgM - Bestimmung
im Patientenserum

Tabelle 16:

Nummer	Durchmesser (mm)	Durchmesser ² (mm ²)	IgM (mg%)
IgM - Stan- dardserum 1	5,0	25,0	89
IgM - Stan- dardserum 2	6,2	38,4	160
IgM - Stan- dardserum 3	7,6	57,8	292
Standard- humanserum	4,9	24,0	97
Patient 1	5,1	26,0	95
Patient 2	5,6	31,4	130
Patient 3	5,0	25,0	89
Patient 4	6,9	47,6	230
Patient 5	6,8	46,2	220
Patient 6	5,9	34,8	152
Patient 7	5,6	31,4	130
Patient 8	5,9	34,8	152

Tabelle 17:

Nummer	Durchmesser (mm)	Durchmesser ² (mm ²)	IgM (mg%)
IgM - Standardserum 1	5,0	25,0	89
IgM - Standardserum 2	6,2	38,4	160
IgM - Standardserum 3	7,7	59,3	292
Standardhumanserum	5,2	27,0	97
Patient 9	5,2	27,0	97
Patient 10	5,5	30,3	115
Patient 11	4,9	24,0	78
Patient 12	5,2	27,0	97
Patient 13	6,8	46,2	210
Patient 14	5,5	30,3	115
Patient 15	6,6	43,6	192
Patient 16	5,3	28,1	103

Tabelle 18:

Nummer	Durchmesser (mm)	Durchmesser ² (mm ²)	IgM (mg%)
IgM - Stan- dardserum 1	5,0	25,0	89
IgM - Stan- dardserum 2	6,2	38,4	160
IgM - Stan- dardserum 3	7,6	57,8	292
Standard- humanserum	5,0	25,0	97
Patient 17	5,2	27,0	100
Patient 18	6,0	36,0	155
Patient 19	6,3	39,7	177
Patient 20	5,7	32,5	133
Patient 21	6,3	39,7	177
Patient 22	5,5	30,3	120
Patient 23	6,4	41,0	185
Patient 24	4,4	19,4	55

Tabelle 19:

Nummer	Durchmesser (mm)	Durchmesser ² (mm ²)	IgM (mg%)
IgM - Stan- dardserum 1	5,0	25,0	89
IgM - Stan- dardserum 2	6,2	38,5	160
IgM - Stan- dardserum 3	7,7	59,3	292
Standard-			
humanserum	5,2	27,0	97
Patient 25	6,0	36,0	150
Patient 26	6,4	41,0	180
Patient 27	5,4	29,2	112
Patient 28	5,9	34,8	143
Patient 29	6,8	46,2	210
Patient 30	6,3	39,7	170
Patient 31	4,3	18,5	47
Patient 32	5,6	31,4	123

Tabelle 20:

Nummer	Durchmesser (mm)	Durchmesser ² (mm ²)	IgM (mg%)
IgM - Stan- dardserum 1	5,1	26,0	89
IgM - Stan- dardserum 2	6,2	38,5	160
IgM - Stan- dardserum 3	7,8	60,8	292
Standard- humanserum	5,0	25,0	97
Patient 33	5,7	32,5	125
Patient 34	5,0	25,0	80
Patient 35	7,0	49,0	227
Patient 36	4,5	20,3	52
Patient 37	6,1	37,2	152

Tabellen 21 - 25 Quantitative IgM - Bestimmung
im Kontrollserum

Tabelle 21:

Nummer	Durchmesser (mm)	Durchmesser ² (mm ²)	IgM (mg%)
IgM - Standardserum 1	5,3	28,1	89
IgM - Standardserum 2	6,5	42,3	160
IgM - Standardserum 3	7,9	62,4	292
Standard-humanserum	5,4	29,2	97
Kontrolle 1	7,2	51,8	222
Kontrolle 2	7,3	53,3	230
Kontrolle 3	6,0	36,0	135
Kontrolle 4	7,6	57,8	257
Kontrolle 5	8,5	72,3	337
Kontrolle 6	7,2	51,8	222
Kontrolle 7	6,7	44,9	185
Kontrolle 8	8,8	77,4	365

Tabelle 22:

Nummer	Durchmesser (mm)	Durchmesser ² (mm ²)	IgM (mg%)
IgM - Stan- dardserum 1	5,1	26,0	89
IgM - Stan- dardserum 2	6,2	38,4	160
IgM - Stan- dardserum 3	7,6	57,8	292
Standard- humanserum	5,1	26,0	97
Kontrolle 9	5,9	34,8	146
Kontrolle 10	5,4	29,2	110
Kontrolle 11	7,4	54,8	272
Kontrolle 12	5,9	34,8	146
Kontrolle 13	6,3	39,7	175
Kontrolle 14	7,1	50,4	242
Kontrolle 15	6,5	42,3	190
Kontrolle 16	5,4	29,2	110

Tabelle 23:

Nummer	Durchmesser (mm)	Durchmesser ² (mm ²)	IgM (mg%)
IgM - Stan- dardserum 1	5,3	28,1	89
IgM - Stan- dardserum 2	6,6	43,6	160
IgM - Stan- dardserum 3	8,1	65,6	292
Standard- humanserum	5,5	30,3	97
Kontrolle 17	6,6	43,6	162
Kontrolle 18	8,5	72,3	323
Kontrolle 19	7,8	60,8	257
Kontrolle 20	6,9	47,6	185
Kontrolle 21	4,8	23,0	72
Kontrolle 22	6,5	42,3	160
Kontrolle 23	6,7	44,9	170
Kontrolle 24	7,0	49,0	193

Tabelle 24:

Nummer	Durchmesser (mm)	Durchmesser ² (mm ²)	IgM (mg%)
IgM - Stan- dardserum 1	5,0	25,0	89
IgM - Stan- dardserum 2	6,2	38,4	160
IgM - Stan- dardserum 3	7,6	57,8	292
Standard- humanserum	5,1	26,0	97
Kontrolle 25	6,8	46,2	215
Kontrolle 26	5,3	28,1	107
Kontrolle 27	7,0	49,0	235
Kontrolle 28	6,0	36,0	155
Kontrolle 29	5,9	34,8	150
Kontrolle 30	6,0	36,0	155
Kontrolle 31	9,2	84,6	500
Kontrolle 32	7,3	53,3	262

Tabelle 25:

Nummer	Durchmesser (mm)	Durchmesser ² (mm ²)	IgM (mg%)
IgM - Standardserum 1	5,0	25,0	89
IgM - Standardserum 2	6,2	38,4	160
IgM - Standardserum 3	7,8	60,8	292
Standardhumanserum	5,2	27,0	97
Kontrolle 33	6,1	37,2	155
Kontrolle 34	6,6	43,6	192
Kontrolle 35	4,6	21,2	62
Kontrolle 36	7,4	54,8	260
Kontrolle 37	5,6	31,4	123
Kontrolle 38	7,2	51,8	240
Kontrolle 39	5,2	27,0	97

Lebenslauf

Name : Hans Rainer Braukmann

Geboren : 3.3.1952 in Großenritte/Kassel als Sohn von Paul Braukmann, Maschinenschlossermeister und dessen Ehefrau Martha, geb. Sonnenschein, Hebamme.
Seit 1981 verheiratet mit Karin Braukmann, geb. Heuß, Lehrerin. Seit April 1982 Vater einer Tochter, Lisa Catherine.

Staatsangehörigkeit : deutsch

Schulausbildung : 1958 - 62 Volksschule Großenritte
1962 - 67 Gerhart-Hauptmann-Realschule Kassel
Abschlußzeugnis
1967 - 68 Friedrich-List-Schule Kassel, Abtlg.
Höhere Handelsschule, Abschlußzeugnis
1968 - 71 Kaufmännische Berufsschule I Kassel,
Abgangszeugnis
1971 - 72 Paul-Julius-von-Reuter-Schule,
Fachoberschule für Wirtschaft,
Fachhochschulreife

Berufsausbildung : 1968 - 71 Industriekaufmann beim Zeitungsverlag
Dierichs & Co., Kassel

Studium : 1972 - 74 Fachhochschule für Wirtschaft, Berlin,
Zwischenzeugnis (allgemeine Hochschul-
reife)
1974 - 75 FU Berlin (Wirtschaftspädagogik)
1975 - 81 FU Berlin (Humanmedizin)
Mai 1981 Approbation als Arzt

Berufspraxis : seit August 1981 chirurgischer Assistenzarzt im
Martin-Luther-Krankenhaus, Berlin

Lebenslauf

Name : Wolfgang Kaun

Geboren : 25.8.1940 in Arolsen, Kreis Waldeck als Sohn von Gunter Kaun, kaufm. Angestellter und dessen Ehefrau Lucia, geb. Didden, Hausfrau. Seit 1971 verheiratet mit Barbara Kaun, geb. Köhler, kaufm. Angestellte. Seit Dezember 1980 Vater einer Tochter, Nora Kaun.

Staatsangehörigkeit : deutsch

Schulausbildung : 1955 - 66 Volks- und Realschule Arolsen
1966 - 67 Höhere Handelsschule, Korbach
1967 - 70 kaufm. Berufsschule, Kassel
1970 - 71 Fachoberschule, Kassel

Berufsausbildung : 1967 - 70 Lehre zum Industriekaufmann beim Bärenreiter Verlag in Kassel

Studium : 1971 - 74 Studium an der Gesamthochschule Kassel zum Betriebswirt grad.
1975 - 81 Studium der Humanmedizin an der FU Berlin
Mai 1981 Approbation als Arzt

Berufspraxis : seit Juli 1981 Assistenzarzt auf der Inneren Abteilung des Krankenhauses Maria Trost in Berlin, Lankwitz

